FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

# THÈSE 177

ANNEE 1966 n°

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Annie PETIT, née GAY

le 9 mai 1939 à Nevers (Nièvre)

—

Présentée et soutenue publiquement le :

—

## EMPLOI DE L'INDOMETHACINE EN RHUMATOLOGIE INFANTILE

(Au sujet de 4 cas de rhumatismes subaigus ou chroniques traités dans le Service de Monsieur le Professeur KAPLAN, par la suspension orale d'Indométhacine).

—

Président, : Mr. M. LAMY, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

# THÈSE

n°

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

**Annie PETIT, née GAY**

**le 9 mai 1939 à Nevers (Nièvre)**

—

**Présentée et soutenue publiquement le :**

—

## EMPLOI DE L'INDOMETHACINE EN RHUMATOLOGIE INFANTILE

**(Au sujet de 4 cas de rhumatismes subaigus ou chroniques traités dans le Service de Monsieur le Professeur KAPLAN, par la suspension orale d'Indométhacine).**

—

**Président : Mr. M. LAMY, Professeur**

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

1/1/1966

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . } Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . } Jean GOSSET

## I. — PROFESSEURS

### 1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | DELMAS (A.) |
| Anatomie et cytologie pathologiques | DELARUE (J.) |
| Anesthésiologie | BAUMANN (J.) |
| Bactériologie et virologie | TOURNIER (P.) |
| Biochimie médicale | JAYLE (M.-F.) |
| — | POLONOVSKI (J.) |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports | MALMEJAC (J.) |
| Biologie médicale | FAUVERT (R.) |
| Biophysique médicale | BUGNARD (L.) |
| — | DOGNON (A.) |
| — | DJOURNO (A.) |
| Cancérologie médicale et sociale | DENOIX (P.) |
| Chimie pathologique | SCHAPIRA (G.) |
| Embryologie | TUCHMANN (H.) |
| Génétique fondamentale | LEJEUNE (J.) |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | COURY (Ch.) |
| Histologie | GIROUD (A.) |
| Hygiène et médecine préventive | BOYER (J.) |
| Médecine du Travail | DESOILLE (H.) |
| Médecine légale | DEROBERT (L.) |
| Microbiologie (Bactériologie et virologie) | FASQUELLE (R.) |
| Parasitologie | BRUMPT (L.-C.) |
| Pathologie chirurgicale | LAURENCE (G.) |
| — | KUSS (R.) |
| — | VERNE (J.-M.) |
| Pathologie exotique | N... |
| Pathologie expérimentale et comparée | MERKLEN (F.-P.) |
| Pathologie médicale | LAROCHE (Gl.) |
| — | BRIGAIRE (H.) |
| — | PÉQUIGNOT (H.) |
| Pathologie respiratoire | TURIAF (J.) |
| Pathologie et thérapeutique générales | N... |
| Pharmacologie | CHEYMOL (J.) |
| — | LEVY (Mlle J.) |
| Physiologie | BARGETON (D.) |
| — | PARROT (J.) |
| Physiologie et pathologie obstétricales | LEPAGE (F.) |
| Radiologie médicale | DESGREZ (H.) |

| | MM. |
|---|---|
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale | CAUCHOIX (J.) |
| Thérapeutique | CONTE (M.) |
| Thérapeutique appliquée | LAMOTTE (M.) |

b) **Professeurs à titre personnel :**

| | |
|---|---|
| Anatomie anthropologique | OLIVIER (G.) |
| Anatomie pathologique | NEZELOF (Ch.) |
| Bactériologie | BARBIER (P.) |
| Biochimie médicale | DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.) |
| Biologie médicale | BOURLIÈRE (F.) |
| Histologie | COUJARD (R.) |
| Parasitologie | LARIVIÈRE (M.) |
| Pathologie expérimentale | LOEPER (J.) / RICHET (G.) |
| Physiologie | DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.) |
| Physique médicale | KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.) |
| Radiologie médicale | FISCHGOLD (H.) |

## 2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

| | | MM. |
|---|---|---|
| Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) | | REDON (H.) |
| Clinique cardiologique (Broussais) | | SOULIÉ (P.) |
| — — (Boucicaut) | | LENÈGRE (J.) |
| Cliniques chirurgicales | Beaujon | LORTAT-JACOB (J.-L.) |
| | — | N... |
| | Cochin | LEGER (L.) |
| | Hôtel-Dieu | PATEL (J.) |
| | Saint-Antoine | GOSSET (J.) |
| | Salpêtrière | SICARD (A.) |
| | Tenon | OLIVIER (Cl.) |
| Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) | | MERLE d'AUBIGNÉ (R.) |
| — — — (Foch) | | PADOVANI (P.) |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) | | FÈVRE (M.) |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) | | DUBOST (Ch.) |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec) | | MATHEY (J.) |
| Clinique dermatologique (Saint-Louis) | | DUPERRAT (F.) |
| Clinique endocrinologique (Pitié) | | DECOURT (J.) |
| Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) | | LAMY (M.) |
| Clinique gynécologique (Broca) | | HUGUIER (J.) |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) | | DEGOS (R.) |
| Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) | | TURPIN (R.) |
| Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) | | MOLLARET (P.) |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) | | DELAY (J.) |
| Clinique des maladies métaboliques (Necker) | | HAMBURGER (J.) |
| Clinique des maladies du sang (Broussais) | | BERNARD (J.) |
| Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) | | CASTAIGNE (P.) |
| Cliniques médicales | Bicêtre | DEPARIS (M.) |
| | Broussais | MILLIEZ (P.) |
| | Cochin | BROUET (G.) |
| | Hôtel-Dieu | BARIÉTY (M.) |
| | Lariboisière | SÈZE (S. de) |
| | Pitié | DREYFUS (G.) |
| | Saint-Antoine | KOURILSKY (R.) |
| | Saint-Antoine | BOUDIN (G.) |

| | MM. |
|---|---|
| Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) | DEBRAY (Ch.) |
| Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) | MARIE (J.) |
| Clinique médicale propédeutique (Broussais) | JUSTIN-BESANÇON (L.) |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) | DEROT (M.) |
| Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) | DAVID (M.) |
| Clinique neurologique (Salpêtrière) | GARCIN (R.) |
| Cliniques obstétricales — Baudelocque | LACOMME (M.) |
| Cliniques obstétricales — Saint-Antoine | MERGER (R.) |
| Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) | VARANGOT (J.) |
| Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) | OFFRET (G.) |
| — — (Cochin) | BREGEAT (P.) |
| Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) | AUBRY (M.) |
| Clinique de pédiatrie | MOZZICONACCI (P.) |
| Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) | THIEFFRY (S.) |
| Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) | BERNARD (E.) |
| Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) | MICHAUX (L.) |
| Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) | COSTE (F.) |
| Clinique stomatologique (Salpêtrière) | DECHAUME (M.) |
| Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) | ROUX (M.) |
| Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) | LEMAIRE (A.) |
| Clinique toxicologique | GAULTIER (M.) |
| Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré) | JUDET (R.) |
| Clinique urologique (Cochin) | ABOULKER (P.) |
| — — (Necker) | COUVELAIRE (R.) |
| Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) | LAPLANE (R.) |
| Séméiologie médicale (A. Chantin) | DOMART (A.) |
| — — (Lariboisière) | BOUVRAIN (Y.) |
| — — (Pitié) | RAMBERT (P.) |
| — — (Rothschild) | WOLFROMM (R.) |
| Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) | POILLEUX (F.) |

b) Professeurs à titre personnel :

| | |
|---|---|
| Hématologie | ANDRÉ (R.) |
| | BOUSSER (J.) |
| Hydrologie et climatologie | GIBERTON (A.) |
| Maladies infectieuses | BASTIN (R.) |
| Médecine | AZERAD (E.) |
| | BOUR (H.) |
| | CABROL (Ch.) |
| | GROSSIORD (A.) |
| | LAMBLING (A.) |
| | LAUNAY (Cl.) |
| | PAYET (M.) |
| | PERRAULT (M.) |
| | SIGUIER (F |
| | WORMS (R.) |
| Neuro-chirurgie | LE BEAU (J.) |
| Neurologie | LHERMITTE F. |
| Neuro-psychiatrie | PICHOT (P.) |
| Oto-Rhino-Laryngologie | MADURO (R.) |
| Pédiatrie | POLONOVSKI (Cl.) |
| | ROYER (P.) |
| Pneumo-Phtisiologie | KREIS (B.) |
| | MEYER (A.) |
| Rhumatologie | DELBARRE (F.) |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie pathologique | SOUYGOU (Ch.) |
| Anesthésiologie | VOURC'H (G.) |
| Bactériologie | CHRISTOL (D.) |
| Biochimie médicale | CARTIER (P.)<br>GONNARD (P.) |
| Biologie médicale | HARTMANN (L.) |
| Hématologie | BILSKI-PASQUIER (S.) |
| Maladies infectieuses | DUPONT (V.) |
| Physique médicale | COURSAGET (J.)<br>GREMY (F.) |
| Physiologie | GIRARD (Fr.) |
| Stomatologie | CHAPUT (Mme A.) |
| Thérapeutique | CHASSAGNE (P.) |

## III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

| | |
|---|---|
| Bactériologie | HAUDUROY (P.) Pr. s. ch |
| Pathologie chirurgicale | RUDLER (J.) Pr. s. ch. |

## IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

| | |
|---|---|
| Statistique médicale et épidémiologique | SCHWARTZ (D.) |

---

| | |
|---|---|
| Secrétaire général de la Faculté | M. LENA (J.) |
| Conseillers administratifs | Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.) |
| Conservateur en Chef de la Bibliothèque<br>Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine | M. le Docteur HAHN (A.) |
| Conservateurs | Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),<br>LE NOIR (G.), |
| Bibliothécaires | Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),<br>Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.) |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A mon Mari,

A ma Mère,

A mon Père,

A ma Soeur, à mon Beau Frère

A mes Beaux Parents

A ma Famille et à mes Amis.

A Monsieur le Professeur LAMY

qui nous a fait le très grand
honneur de présider cette thèse.

En hommage de notre profonde re-
connaissance.

A Monsieur le Docteur Maurice KAPLAN

Médecin des Hôpitaux,

Professeur au Collège de Médecine,

A Mademoiselle GRUMBACH

Médecin Assistant à l'Hôpital Bretonneau, à Paris

Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance pour l'enseignement et l'intérêt qu'ils nous ont porté.

Et aussi nos remerciements pour l'aide qu'ils ont apportée à l'élaboration de cette thèse.

A mes Maîtres de la Faculté de Paris.

Aux Laboratoires MERCK SHARP et DOHME

qui nous ont fourni le médicament et de précieux renseignements pour la bibliographie.

S O M M A I R E

I - INTRODUCTION

II - PRECISIONS AU SUJET DE L'INDOMETHACINE

A - Rappel pharmacologique,

1 - étude chimique,

2 - propriétés

B - Métabolisme

- absorption
- taux sanguins et dosage
- élimination

C - Rappel de l'expérimentation clinique chez l'adulte. Ce qu'il faut en retirer et mise en garde contre les effets secondaires possibles.

D - Notes thérapeutiques

a) - mode d'administration

b) - posologie

c) - avantages

d) - indications et contrindications

e) - phénomènes de reprise, de rebond et de résistance au traitement.

III - NOTRE EXPERIMENTATION CLINIQUE de l'Indomethacine en rhumatologie infantile,

A - Généralités :

- modalité du traitement
- buts recherchés.

B - Observations :

- n°1 Mireille B... oligoarthrite
- n°2 Malika B... P.C.E. probable,
- n°3 Marie Hélène N... P.C.E.
- n°4 Pierre R..., Maladie de Still

C - Discussion sur les observations des 4 enfants traités dans le service :

1 - tolérance

2 - résultats : A immédiats :

- clinique,
- biologique

B indications

C - résultats à long terme :

- ce qui est connu
- ce que nous avons observé

IV - CONCLUSIONS

V - BIBLIOGRAPHIE.

oOo

# I N T R O D U C T I O N

"Aucun traitement des rhumatismes chroniques n'est apparu à l'horizon médical durant ces dix dernières années (depuis l'avènement de la thérapeutique par les corticoïdes et la phénylbutazone). Un nouveau médicament sans rapport avec les précédents promet, semble-t-il, d'être un agent efficace" ROTHERMICH (79).

... tel était l'accueil fait, lors de la réunion de Juin 1963 de l'American Rheumatism Association, à l'Indométhacine, anti-inflammatoire de synthèse, découvert par SHEN et SARETT au début de 1962.

Depuis l'Indomethacine a été utilisée dans de nombreux cas. Les résultats furent discutés :

- au 5è Congrès Européen de Rhumatologie à Stockholm (25-28 aout 1963)
- à la réunion de l'American Rheumatism Association (juin 1964)
- à la 4è Conférence Internationale d'Aix-les-Bains (27-28 juin 1964)
- à l'International Symposium on anti-inflammatory non stéroïdal drugs à Milan (8-10 septembre 1964)
- aux Colloques ultérieurs d'Evian, de Lausanne (journées de rhumatologie franco-italo-suisses) en septembre 1964,
- au Congrès de Turin (juin 1965).

Tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que l'Indométhacine a une efficacité évidente. Tous les essais cliniques se sont toutefois accompagnés d'un certain nombre d'effets secondaires et de signes d'intolérance qui ont même pu contraindre parfois à arrêter le traitement. La fréquence de ces accidents est en rapport direct avec la posologie.

Dans la littérature, on retrouve peu d'observations d'enfants traités par Indométhacine. Ainsi en juillet 1964 :

- 5 enfants de 11 à 15 ans sont traités avec les comprimés,
- 2 enfants de 3 à 6 ans et
- 7 enfants de 11 à 13 ans avec les capsules

(d'après les statistiques établies par les laboratoires Merck-Sharp et Dohme)

En 1965, on peut retrouver :

- 1 cas suivi par BASSIOUNI (4)
- 3 cas par BERMAN (9)
- 6 par DILSEN (30)
- 28 par ROBECCHI (75)
- 2 par SMYTH (93 - 94)
- 2 par SUZMAN (96)
- 2 par THOMPSON (97-98)

Aucune publication ne mentionne l'administration d'Indométhacine sous forme de suspension orale. Aussi voulons-nous prendre comme sujet de thèse cette méthode de traitement en pratique pédiatrique. Nous en étudierons les modalités, la tolérance, les effets, et nous tenterons d'en tirer des conclusions valables pour la conduite thérapeutique dans les arthrites et les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'enfant.

Les cas de rhumatismes chroniques chez l'enfant sont relativement rares, aussi depuis ces deux dernières années n'avons nous eu l'occasion d'en voir, dans le service du Professeur M. KAPLAN que quatre cas dont nous rapportons les observations détaillées.

Il s'agit :

- pour l'observation n°1 d'arthropathie subaiguë à type d'oligoarthrite,
- pour l'observation n° 2 de polyarthrite chronique évolutive probable,
- pour l'observation n°3 de polyarthrite chronique évolutive confirmée;
- pour l'observation n°4 de maladie de Still.

Quant à l'éventualité d'un traitement du rhumatisme articulaire aigu par l'Indométhacine, nous l'avons délibérément écartée. Mais nous savons qu'elle a été envisagée et essayée par CASOLO dont nous rapporterons les résultats plus loin.

oOo

- II -

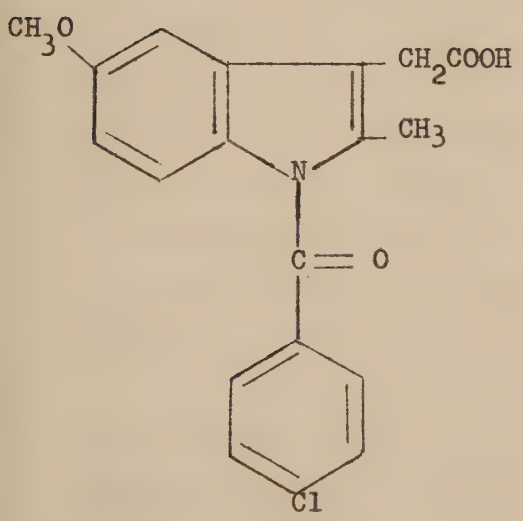
## PRECISIONS AU SUJET DE L'INDOMETHACINE

Notre étude étant essentiellement clinique, nous ne ferons qu'un bref rappel de la nature et des propriétés de l'Indométhacine.

A - RAPPEL PHARMACOLOGIQUE

1 - L'Indométhacine commercialisée sous le nom d'INDOCIN au Canada et aux Etats Unis, d'AMUNO en Allemagne, d'INDOCID en France et dans les autres pays, fut synthétisée en 1962 par SHEN et collaborateurs. Nous n'insisterons pas sur les différentes étapes de la synthèse exposées dans le travail de SHEN (83).

Disons simplement qu'il s'agit d'un dérivé de l'Indol : l'acide 1-(p-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl indole-3-acétique de formule $C_{19}H_{16}NO_4Cl$ pouvant se représenter comme suit.




Ainsi le point important à souligner est qu'il s'agit d'un corps original sans rapport avec les corticoïdes et les dérivés pyrazolés ni les dérivés de l'acide salicylique.

Son poids moléculaire est de 357,8. Il s'agit d'un solide blanc, non hygroscopique et insoluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques usuels. Il est stable en milieu neutre et faiblement acide, ce qui permet l'utilisation par la voie digestive.

2 - Les propriétés du médicament ont été étudiées chez l'animal par STONE et collaborateurs, WINTER et RISLEY (110, 111, 112, 113), DELBARRE .

Ainsi ont pu être mises en évidence trois actions majeures :

a) - anti-inflammatoire (par voie générale ou locale) prouvée par l'inhibition du granulome et des oedèmes provoqués par des produits divers.

L'Indométhacine se révèle être plus puissante que l'aspirine, la phénylbutazone et l'hydrocortisone.

b) - antipyrétique

c) - analgésique.

Le produit n'a aucune action sur l'axe hypophyso-surrénalien (les 17 OH stéroïdes et 17 céto-stéroïdes sont à des taux normaux).

Il n'a pas non plus d'action sur le thymus et les ganglions lymphatiques, ni sur le système nerveux central et autonome.

L'Indométhacine n'a aucune incidence sur le métabolisme du glucose, du sodium, du potassium, ou du calcium.

B - METABOLISME DE L'INDOMETHACINE

- Absorption

Comme nous l'avons vu, le produit est stable en milieu neutre ou légèrement acide, cela permet l'utilisation de la voie digestive.

Il est bien absorbé par la paroi digestive ainsi que le prouve le dosage du médicament dans le sang après une prise orale. Chez l'adulte, après absorption de 50 milligrammes, on note un pic du taux plasmatique qui survient de 1/2 heure à 2 heures après l'ingestion. Le taux peut atteindre 2 à 4 µg/ml, taux généralement plus haut avec les capsules qu'avec les comprimés (résultats de BALLABIO dont les courbes sont reproduites ci-dessous). En donnant la dose quotidienne par prises fractionnées, PAUL (69-70) a constaté que l'on pouvait obtenir un accroissement du taux plasmatique (avec les capsules et les comprimés).

Nous n'avons pas fait de dosage avec la suspension buvable. Il aurait fallu soumettre nos enfants à des prises de sang répétées et souvent malaisées; de plus il semble, d'après les essais antérieurs, que la suspen-

sion administrée en doses fractionnées très faibles donne des taux sanguins difficiles à titrer (études faites à la Faculté de Pharmacie de LYON).

- Le dosage, est un dosage spectro-photomètrique après transformation de l'Indométhacine en un dérivé débenzoylé puis en un composé de l'indol fluorescent cf HUCKER (52). Une surestimation du taux plasmatique peut être due à un prélèvement hémolysé, ictérique, ou lipémique. On pallie à cet inconvénient en lavant l'extrait par l'heptane avec un tampon citrate cf HUCKER. Les dérivés salicylés produisent une interférence notable, il n'en est pas de même avec les tranquillisants et les barbituriques.

- Elimination

Dans le plasma, l'Indométhacine est transportée sous sa forme initiale (dans la proportion de 94 °/₀) soit non glycuroconjuguée, et liée à des constituants non diffusibles du plasma cf HARMON (41) et CARUSO (16). 24 heures après l'ingestion, il reste généralement une dose non mesurable dans le plasma; il n'y a donc aucun risque d'accumulation.

L'homme élimine le produit rapidement : environ 90 °/₀ du produit en 24 heures et dont 33 °/₀ parfois dans les 4 premières heures.

Les voies d'élimination sont :

1 - Urinaire : les 2/3 du produit s'éliminent sous forme de glycuroconjugués et contrairement à l'expérimentation animale, il n'y a ni déacétylation, ni déméthylation, ni rupture de la molécule.

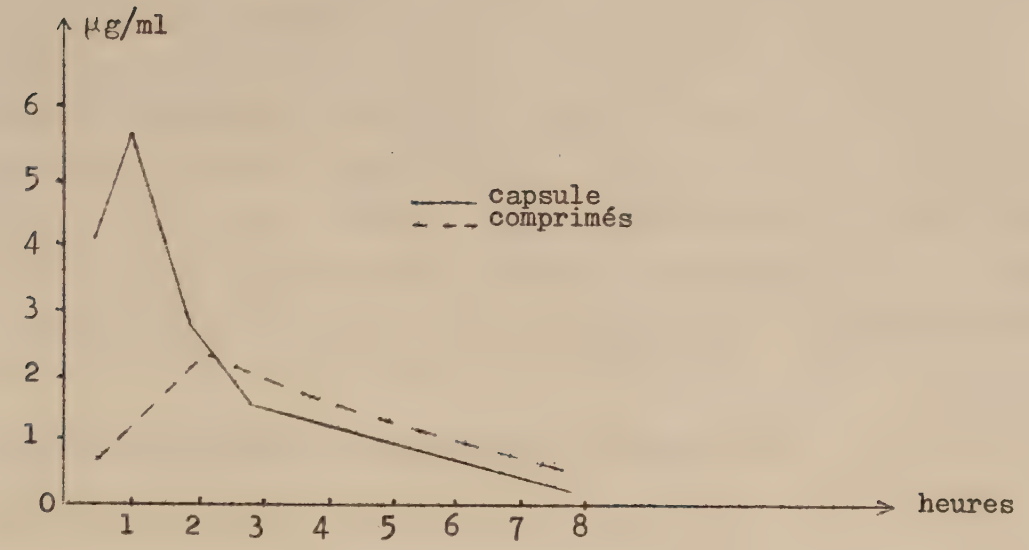
2 - Fécale : 1/3 du produit sous forme libre dans les selles. Une certaine partie entre vraisemblablement dans un cycle entéro-hépatique (environ 10 °/₀) avec réapparition dans la lumière intestinale de l'Indométhacine non conjuguée (une certaine élimination du produit glycuroconjugué ayant été prouvée dans la bile).

3 - Il n'y a aucune élimination par voie aérienne

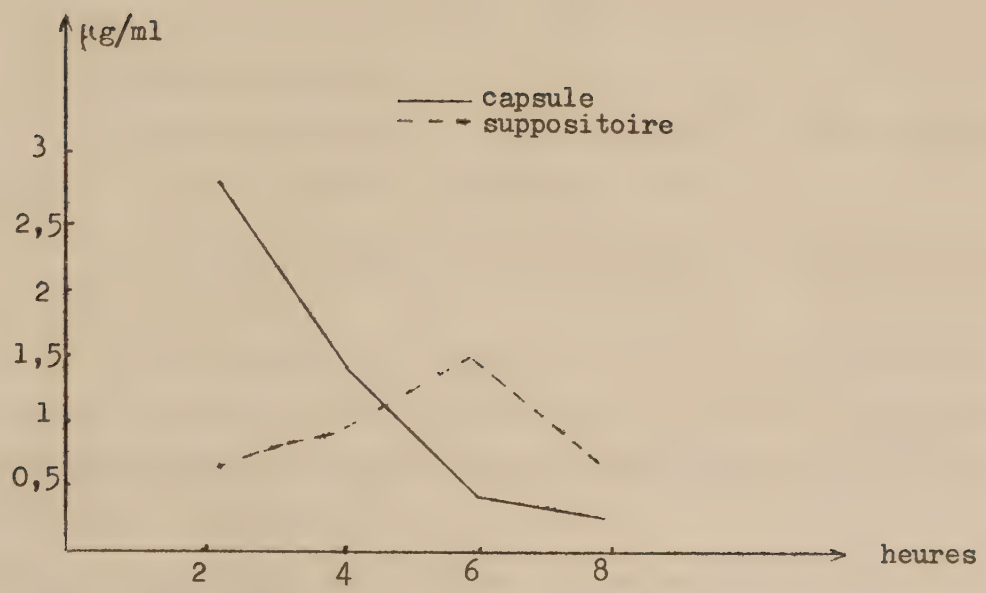
C - RAPPEL DE L'EXPERIMENTATION CLINIQUE CHEZ L'ADULTE

La bibliographie est importante maintenant et les nombreux essais thérapeutiques ont fait l'objet de plusieurs conférences.

De l'ensemble des travaux, il ressort qu'en rhumatologie, l'Indométhacine est efficace à des doses beaucoup moindres que celles préconisées




Concentration plasmatique après 1 seule administration d'Indométhacine
( 100 mg en capsule et comprimés )




Concentration plasmatique après 1 seule administration d'Indométhacine
( 200 mg en capsule et suppositoire )

au départ : de 5 milligrammes/Kg/24 h.(ou plus) les auteurs sont passés à des doses quotidiennes de 1 à 2 milligrammes/Kg/24h. avec des résultats satisfaisants et une fréquence moindre des effets secondaires. La fréquence des effets secondaires est en effet directement en rapport avec la posologie. (cf. SMYTH (92) ROTHERMICH (80) et même PERCY qui après avoir dit que les effets secondaires étaient " inacceptables " (71) a refait une expérience clinique et a obtenu un taux moindre d'arrêt de traitement (72). COSTE avec une posologie prudente et progressive n'a qu'un pourcentage de 10 % d'arrêt de traitement (24-25). HART a une proportion de 15 à 20 % d'effets secondaires avec une posologie de 1 à 2 mg/Kg/24 h. ( 42... 49)

Ce qu'il faut retirer des expériences antérieures :

Les résultats de la thérapeutique se jugent sur :

1 - des signes subjectifs :

- la raideur matinale peut exister et disparaître après un délai variable.

- l'heure d'apparition de la fatigue dans la journée est un précieux renseignement.

- la douleur peut nécessiter une prise orale d'aspirine.

2 - des signes objectifs :

- l'inflammation locale est mesurable par la méthode de SMYTH (déplacement du volume d'eau après immersion) (89-90).

- les amplitudes angulaires des articles touchés présentent des variations sous traitement.

- C'est à LANSBURY que revient le mérite d'avoir trouvé le moyen de comparer les résultats d'auteurs différents ( en 1958 ). Les indices systémiques et articulaires doivent accompagner chaque observation d'enfants ou adultes traités par Indométhacine.

L'indice systémique est la somme des pourcentages donnés respectivement à :

- la durée de la raideur matinale

TABLE 1

INDICE SYSTEMIQUE

Pour calculer l'indice additionner les pourcentages de chaque valeur observée.

| Raideur matinale | | Délai d'apparition de la fatigue | | Besoin en aspirine journalièr | | Force de préhension | | Vitesse de sédimentation | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Minutes | % | Heures | % | Comp. | % | mmde Hg | % | mm | % |
| 10 | 1 | 12.0 | 0 | 0 | 0 | 260 | 0 | 10 | 0 |
| 20 | 2 | 11.0 | 2 | 1 | 2 | 250 | 1 | 15 | 2 |
| 30 | 3 | 10.0 | 4 | 2 | 5 | 240 | 2 | 20 | 3 |
| 45 | 4 | 9.0 | 7 | 3 | 7 | 230 | 3 | 25 | 5 |
| Heures | | 8.0 | 10 | 4 | 10 | 220 | 4 | 30 | 7 |
| 1.0 | 6 | 7.0 | 13 | 5 | 12 | 210 | 6 | 35 | 8 |
| 1.5 | 9 | 6.0 | 16 | 6 | 15 | 200 | 7 | 40 | 10 |
| 2.0 | 11 | 5.0 | 18 | 7 | 17 | 190 | 8 | 45 | 12 |
| 2.5 | 14 | 4,5 | 20 | 8 | 20 | 180 | 9 | 50 | 13 |
| 3.0 | 17 | 4.0 | 21 | 9 | 22 | 170 | 11 | 55 | 15 |
| 3.5 | 20 | 3.5 | 23 | 10 | 25 | 160 | 12 | 60 | 17 |
| 4.0 | 23 | 3.0 | 24 | 11 | 27 | 150 | 13 | 65 | 18 |
| 4.5 | 26 | 2.5 | 26 | 12 | 30 | 140 | 15 | 70 | 20 |
| 5.0 | 29 | 2.0 | 27 | 13 | 32 | 130 | 16 | 75 | 22 |
| 5.5 | 31 | 1.5 | 28 | 14 | 35 | 120 | 17 | 80 | 23 |
| 6.0 | 34 | 1.0 | 30 | 15 | 37 | 110 | 19 | 85 | 25 |
| 6.5 | 37 | 0,5 | 31 | 16 | 40 | 100 | 20 | 90 | 27 |
| 7.0 | 40 | 0 | 32 | 17 | 42 | 90 | 21 | 95 | 28 |
| 7.5 | 43 | | | 18 | 45 | 80 | 22 | 100 | 30 |
| 8.0 | 46 | | | 19 | 47 | 70 | 23 | 105 | 32 |
| | | | | 20 | 50 | 60 | 24 | 110 | 33 |
| | | | | 21 | 53 | 50 | 25 | 115 | 35 |
| | | | | 22 | 55 | 40 | 26 | 120 | 37 |
| | | | | 23 | 57 | 30 | 27 | 125 | 38 |
| | | | | 24 | 60 | 20 | 28 | 130 | 40 |
| | | | | 25 | 62 | 10 | 29 | 135 | 42 |
| | | | | | | 0 | 30 | 140 | 43 |
| | | | | | | | | 145 | 45 |

TABLE 2

INDICE ARTICULAIRE

La table ci-dessous donne le pourcentage des articulations périphériques. L'indice articulaire est la somme des valeurs des articulations atteintes.

| | chacune |
|---|---|
| Doigts, orteils | 1 |
| Machoire et articulations acromio-claviculaire | 2 |
| Articulation sterno-claviculaire | 3 |
| Poignet | 4 |
| Carpe, Chopart et articulation sous-astragalienne | 5 |
| Cheville et tarse | 9 |
| Coude, Epaule | 12 |
| Genou, hanche | 25 |

- au délai de l'apparition de la fatigue
- au besoin quantitatif en aspirine dans les 24 heures
- à la force de préhension mesurée en millimètres de mercure
- et à la vitesse de sédimentation.

Ces pourcentages sont indiqués sur l'échelle spéciale pour le calcul de l'indice (table 1 )

L'indice articulaire est la somme des pourcentages correspondant arbitrairement à chaque articulation touchée, en ayant soin de donner

. la valeur entière s'il y a signes inflammatoires,

. la moitié de la valeur s'il n'y a que des signes non fluxionnaires (tels que raideur ou déformation).

. et le quart de la valeur s'il n'y a qu'atteinte très discrète.

Les pourcentages respectifs des articulations sont indiqués sur la table 2.

Dans notre expérimentation clinique, nous avons associé aux indices de LANSBURY une estimation de l'atteinte des amplitudes angulaires des articles touchés; l'estimation des indices est en effet malaisée chez l'enfant qui évalue mal les signes subjectifs intervenant dans le calcul de l'indice systémique. Quant à l'indice articulaire, il présente le grand avantage d'avoir une valeur standard pour tous les pays, mais l'inconvénient d'imprécision de séméiologie clinique.

Notre adaptation est la suivante : notre technique consiste,

à évaluer les signes subjectifs
les signes cliniques

à calculer les indices articulaire et systémique

et à préciser les amplitudes angulaires des articles touchés.

o
o o

Les essais thérapeutiques chez l'adulte nous ont mis en garde contre les effets secondaires de l'Indométhacine.

1 - Les accidents nerveux sont :

La céphalée constatée suivant les auteurs dans 20 % à 50 % des cas.

Les vertiges ont une fréquence variable ( 10 à 20 % ).

Les troubles psychiques sont d'importance variable. Il peut s'agir d'obnubilation ou de troubles du sommeil ( 5 à 10 % ).

des paresthésies peuvent également être constatées.

ROBINSON insiste sur le risque de convulsions de même que THOMPSON.

2 - Les complications digestives groupent :

- l'anorexie, les nausées ( 17% pour COSTE )
- les vomissements,
- des douleurs épigastriques et gastralgies ( 10 % )
- la diarrhée ( 5 %)

de beaucoup les plus inquiétantes : les hémorragies digestives. Il peut s'agir d'une hémorragie digestive extériorisée ou occulte. La pratique systématique de la recherche de sang dans les selles est une sage précaution. La fréquence de ces hémorragies est moindre qu'avec l'aspirine cf. WEISSENBACH (107).

Une posologie inférieure à 2,5 mg/kg/24 h. permet certainement d'éviter la perforation digestive. cf. COSTE (26)

3 - Les complications cutanées sont minimes, il s'agit soit d'un rash de type urticarien, soit d'oedèmes. Ce dernier phénomène est contestable, car il semble s'agir beaucoup plus d'une imprégnation par une thérapeutique antérieure par les corticoïdes. De même l'aspect cushingoïde parfois constaté sous traitement par Indométhacine est sujet à caution.

4 - Parfois ont été signalés des épistaxis

des aphtoses

La surveillance du traitement, outre le dépistage de signes d'intolérance, comporte un certain nombre d'examens biologiques qui ont pu être altérés dans certains cas.

Il faut faire une place à part pour la vitesse de sédimentation. Toujours accélérée dans les rhumatismes inflammatoires, elle est peu influencée par l'Indométhacine. Cependant elle a le grand avantage d'être un élément de surveillance; de plus elle est un des éléments essentiels de l'indice systémique de LANSBURY.

Les études hématologiques antérieures de sujets traités par Indométhacine ont permis de constater :

une anémie et une chute du taux d'hémoglobine si une hémorragie digestive même occulte survient.

le taux des globules blancs est variable : soit hyperleucocytose, soit leucopénie avec neutropénie.

il n'y a aucune modification du taux des plaquettes.

L'électrophorèse des protides sanguins présente des modifications, BAILLABIO signale : - une diminution des $\alpha_2$ globulines

- une augmentation des $\beta_2$ globulines

quant aux gammaglobulines elles seraient peu modifiées.

Le cholestérol peut augmenter sous traitement de même que le taux d'urée sanguine.

Les urines ne sont pas modifiées. La diurèse est normale; le ionogramme urinaire n'est pas altéré. Une glycosurie a pu être observée mais il s'agissait d'un état para-diabétique.

Toute une série d'investigations a été faite, lors des expérimentations antérieures, avec des résultats négatifs, aussi n'avons nous pas refait ces études. Il s'agit :

1 - de la recherche d'une toxicité hépatique :

les taux des transaminases ont toujours été normaux; les tests de floculation ne sont pas altérés. De même bilirubine sanguine, bromosulfone phtaléine et phosphatases alcalines ne sont nullement perturbées.

2 - La recherche d'une toxicité-rénale s'avère également négative. Jamais ne fut dépistée la moindre anomalie du culot urinaire, des épreuves de concentration-dilution, des clearances, des déchets urinaires (pas d'albuminurie, pas d'uricurie ). Cependant une réduction de l'élimination de la phénolsulfone phtaléine est notée par FRANÇON ( 34,35,36).

3 - Le médicament ne modifie pas l'acidité gastrique. Le contrôle n'a pas été fait, dans le service, par tubage mais par la méthode du"diagnex-blue". Cela consiste à faire absorber une résine chargée de colorant acide ( bleu azur ). Dans l'estomac, les ions H libres du suc gastrique remplacent le colorant acide. Le colorant libéré se trouvera absorbé puis éliminé dans les urines. Son dosage dans les urines est un dosage colorimétrique. Pour une acidité gastrique libre normale, on obtient une certaine coloration, pour une acidité libre accrue la coloration est plus intense.

4 - Jamais n'a pu être constatée une modification du cycle glycémique.

D - NOTES THERAPEUTIQUES :

a - Mode d'administration :

Nous n'avons utilisé ni les comprimés dosés à 25 milligrammes, 50 milligrammes ou 100 milligrammes (abandonnés depuis 1 an et demi ).

ni les capsules dosées à 25 milligrammes ou 50 milligrammes dans un étui de gélatine.

ni les suppositoires à 12,5 ou 25 milligrammes ( ceux à .50 et 100 milligrammes ne sont pas commercialisés ).

mais la suspension buvable dosée à 10 milligrammes par 5 millilitre (soit 1 cuillerée à café), facilement acceptée par les enfants car elle est de goût agréable, aromatisée au parfum artificiel d'ananas et de noix de coco.

Une suspension d'Indométhacine pour usage intraarticulaire est à l'étude actuellement.

b - posologie :

Il ressort de l'expérimentation clinique antérieure que les capsules sont mieux absorbées et bénéficient d'une meilleure diffusion que les comprimés et les suppositoires: pour un taux sanguin égal la dose quotidienne doit être plus faible avec les capsules qu'avec les comprimés. Les effets secondaires sont moindres avec les capsules. On peut espérer que la suspension buvable aura les mêmes avantages ( malheureusement le dosage sanguin a été tenté sans succès). Un premier essai pour démontrer l'action antipyrétique de l'Indométhacine a été fait chez 107 malades de 4 mois à 17 ans, on ne retrouve aucun effet secondaire.

Une posologie prudente est nécessaire, sûrement inférieure à 5mg/Kg/24 heures. Avec 1 à 2 mg/Kg24 h., pour ainsi dire, il y a peu de risque d'effet secondaire.

La dose quotidienne sera prescrite par doses fractionnées (d'autant plus que le taux sanguin s'en trouve amélioré du moins si on se réfère à ce qui est connu pour les capsules cf. PAUL (69) ), de préférence pendant ou après les repas. Si survenait une douleur épigastrique, on pourrait y associer des hydroxydes d'aluminium mais on devrait être"sur le qui-vive " pour dépister une éventuelle hémorragie digestive. Si survenait une céphalée tenace, une posologie moindre mieux répartie pourrait faire disparaître les troubles; on pourrait également prescrire un peu de café fort cf. SICUTERI ( 84-85-86)

e - avantages de l'Indométhacine

L'Indométhacine se prend per os; la suspension buvable est facilement acceptée par l'enfant. La prise d'antibiotiques de sécurité n'est pas nécessaire car il n'y a pas d'incidence particulière des infections dans les traitements par Indométhacine cf. ROBINSON ( 76 )

Ce médicament permet :

1 - de relayer les corticoïdes là où les effets secondaires de la corticothérapie sont alarmants ( tension artérielle élevée, oedèmes, syndrome de Cushing thérapeutique )

2 - de traiter des cas résistants aux traitements antérieurs : sels d'or, antipaludéens, phénylbutazone.

De plus, le pourcentage d'effets secondaires est minime avec une posologie prudente et progressive.

d - <u>indications</u>

A l'heure actuelle, il nous paraît sage de réserver l'emploi de l'Indométhacine aux rhumatismes subaigus et chroniques tels que :

- Oligoarthrite subaiguë,
- Maladie de Still,
- Polyarthrite subaiguë,
- Polyarthrite chronique évolutive.

Il faut sûrement ne pas être trop large dans la prescription de l'Indométhacine et ne pas essayer de traiter tous les rhumatismes articulaires aigus tant est grand le risque cardiaque de la maladie de Bouillaud. Pourtant SUZMAN rapporte un cas de pancardite avec bon résultat. CASOLO, lors du congrès de Turin, a 78 % de bons résultats avec l'Indométhacine seule et 90 % de bons résultats avec l'association Indométhacine et corticoïdes ( 17 ).

Les <u>contrindications</u> sont rares. Il vaut mieux cependant ne pas prescrire ce médicament chez les enfants sujets à la diarrhée et chez ceux qui présentent ou qui ont présenté un ulcère duodénal. De même il vaut mieux s'abstenir en cas d'insuffisance rénale avec azotémie. On peut se demander si l'existence de complications psychiques et convulsives n'est pas une contrindication relative à l'emploi du médicament dans les cas de maladies mentales et d'épilepsie : c'est du moins la déduction que paraît tirer FRANÇON (35) des constatations de ROBINSON R.G. (77-78)

e - Le problème de la résistance au traitement a été évoqué par HART. Cette Indométhacino-résistance pourrait être liée à une insuffisance d'absorption selon FRANÇON bien que cette hypothèse n'ait reçu aucune preuve biologique : cependant les malades réagissent moins bien au traitement si l'absorption digestif est lente ou faible.

Dès le début de l'expérimentation, on s'est aperçu que l'Indométhacine a sur les rhumatismes humains une influence suspensive plus que curative. Dans certains cas les symptomes reviennent quand on interrompt le traitement sans qu'il y ait pourtant le vif rebond qui marque l'arrêt brusque des corticoïdes.

En dehors des cas d'Indométhacino-résistance, on a pu constater qu'il n'y aurait pas épuisement du produit. VIARA MARRAZI-ROBECCHI (101) et DIXON-WANKA (31) notent à ce propos.

" Alors qu'avec ACTH, la cortisone, la prenidsone, les sels d'or il y a épuisement du produit au bout d'un certain temps d'administration, ce n'est pas le cas pour l'Indométhacine ".

°
° °

Le recul n'est pas assez grand pour juger de l'effet de l'Indométhacine sur l'évolutivité des rhumatismes subaigus de l'enfant. On peut cependant supprimer la douleur, diminuer l'ankylose, faciliter la kinésithérapie et dans une certaine mesure assurer une survie moins pénible.

oOo

III

## NOTRE EXPERIMENTATION CLINIQUE

de l'Indométhacine en rhumatologie infantile.
( au sujet de 4 cas traités dans le service du Professeur KAPLAN )

### A - GENERALITES :

L'Indométhacine fut utilisée sous la forme de suspension buvable dosée à 10 milligrammes par cuillerée à café. Cette forme n'est pas encore commercialisée. Elle nous a été fournie directement par le laboratoire.

#### a - Modalités du traitement :

Nos petits malades ont été traités à des doses prudentes variant de 1 mg/Kg/24 h. à 3,5 mg/Kg/24 h., cette posologie définitive ayant été atteinte par paliers de 5 mg durant 4 à 5 jours. Les prises quotidiennes étaient de 3 ou 4 au moment des repas pour éviter les complications digestives. Dans aucune de nos observations nous n'avons été obligés d'ajouter un traitement par hydroxyde d'aluminium.

Avant l'institution du traitement, on fait un rapide bilan clinique et biologique. Le bilan théorique comprend :

1 - un bilan clinique avec:

- évaluation des signes subjectifs et objectifs,
- calcul des indices articulaire et systémique de LANSBURY.

2 - Un bilan biologique avec :

- étude hématologique,
- recherche de l'accélération de la vitesse de sédimentation,
- dosage des taux de départ du cholestérol et urée sanguine,
- et une électrophorèse du plasma.

Sous traitement, une surveillance clinique et biologique s'impose. Les enfants ont un contrôle mensuel des indices systémiques et articulaires. Ils sont soumis à des examens de contrôle à savoir une vitesse de sédimentation et la recherche de sang dans les selles toutes les semaines, le dosage de l'urée sanguine, la numération formule tous les mois, et les autres examens de dépistage d'atteinte rénale et hépatique selon les possibilités.

En conclusion, de ce bilan théorique ont peut dire que le calcul des indices de LANSBURY présente le gros avantage de créer une standardisation des observations pour la comparaison des diverses expérimentations. Mais le reproche qui peut être formulé est celui du caractère artificiel de l'étude clinique ( l'indice systémique est malgré tout subjectif). De plus toutes les investigations en vue de recherche de signes d'intolérance sont fastidieuses pour les enfants.

Aussi avons nous un peu modifié ce type de bilan :

- avant le traitement, le bilan clinique se superpose au bilan théorique. Mais en plus de l'indice articulaire, on évalue l'amplitude angulaire des articles touchés.

- sous traitement, les mêmes études sont poursuivies, on soumettant les enfants le moins possible à des prises de sang. Nos examens complémentaires clefs sont :

- la numération formule sanguine,
- la recherche de sang dans les selles,
- la mesure de la vitesse de sédimentation,
- le dosage de l'urée sanguine,
- et l'électrophorèse des protides sanguins.

b - Le traitement par Indométhacine a été entrepris :

- soit parce que les autres traitements anti-inflammatoires n'avaient pas été concluants ( observations n° 1 et n° 3 )

- soit parce que la maladie était une indication reconnue ( observation n° 2 ),

- soit parce que la corticothérapie avait entrainé des effets secondaires nocifs et qu'il fallait tenter de relayer les corticoïdes par une thérapeutique efficace ( observation n° 4 ).

B - PRESENTATION de nos 4 observations .

Chaque observation est résumée par 3 tableaux :

- l'un pour le traitement et l'évolution,
- le deuxième pour le dépistage des effets secondaires,
- le troisième pour les études hématologiques
  - ..rénales,
  - . hépatiques,
  - . et gastriques.

oOo

OBSERVATION N° 1 - B... Mireille 5ans.

est hospitalisée du 15 Février au 26 Mars 1965.

Elle est la 2ème enfant d'une famille de 3. Elle n'a pas d'antécédent pathologique notable si ce n'est la tendance aux angines fréquentes et une hospitalisation antérieure pour intoxication salicylée.

Elle entre dans le service le 15 Février pour monoarthrite fébrile durant depuis 48 heures; le genou droit est augmenté de volume, chaud, mais de coloration normale. Les radiographies sont normales.

Le genou gauche, les épaules sont également atteints le lendemain de l'hospitalisation. On discute un rhumatisme articulaire aigu, mais ce diagnostic est abandonné devant les résultats des examens complémentaires (antistreptolysines à 20 unités, électrocardiogramme normal, taux de fibrine à 9 grammes/litre) mais l'électrophorèse retrouve 45 % d'albumine et 55 % de globulines dont 21 % d' $\alpha_2$ globulines et 13 % de $\gamma$ globulines. Il s'agit donc d'un rhumatisme inflammatoire. L'hypothèse d'un lupus érythémateux est écartée par la recherche des cellules LE qui s'avère négative. De plus, Waaler Rose et test de latex reviennent négatifs.

On entreprend d'abord un traitement par phénylbutazone à la dose de 200 mg/24 h par un poids de 13,500, associée à l'aspirine 0,25 g/24 h. Malgré ce traitement, survient un épanchement avec choc rotulien bilatéral. La ponction ramène un liquide xanthochromique ( 97 % de polynucléaires non altérés , 3 % de cellules, pas de germes ).
Au bout de 8 jours de traitement, on constate que l'enfant est encore subfébrile mais que l'état local s'améliore ( diminution de volume du genou, mobilité encore douloureuse ). Il s'agit d'une rémission incomplète et fragile. L'arrêt du traitement est proposé à titre de test.

Dès le lendemain, on asiste à une remontée thermique à 39-40 et une rechute des signes locaux bilatéralement. On décide de traiter l'enfant par 20 milligrammes par 24 heures soit moins de 1,5 mg/Kg/24 h. d'Indométhacine.

On constate alors que la courbe thermique se normalise dès la 48ème heure et qu'elle ne présente plus les oscillations constatées sous le traitement par phénylbutazone. La régression des atteintes articulaires ne se fait qu'après le 4ème jour de traitement, mais l'enfant souffre moins et ne demande plus d'aspirine. La guérison locale parait totale au treizième jour de traitement.

Le médicament est bien toléré; on note cependant des traces de sang dans les selles qui disparaitront par la suite et une éosinophilie sanguine à 14 %.

A partir du 23è jour de traitement, on décide de diminuer progressivement les doses. La vitesse de sédimentation ne baisse que très lentement. L'arrêt total du traitement a lieu le 41e jour de l'évolution devant un résultat de vitesse de sédimentation normal. L'enfant part ensuite à la Roche Guyon où ne se passe aucun incident; la vitesse de sédimentation est chaque fois strictement normale; tests au latex et Waaler Rose sont demeurés négatifs.

L'état actuel est très satisfaisant. On ne remarque aucune rechute de la maladie; aucune thérapeutique n'a été nécessaire depuis mars 1965.

CONCLUSION :

Nous pensons qu'il s'est agi d'une oligo-arthrite subaiguë infantile étant données la bilatéralité des troubles et l'existence d'une atteinte transitoire de l'épaule. L'Indométhacine a agi de façon spectaculaire à des doses moyennes de 1,5 mg/Kg/24h.

oOo

## HISTOIRE DE LA MALADIE - REPONSE AU TRAITEMENT

Diagnostic

Oligoarthrite subaiguë

Observation n° 1

NOM : B... Mireille
âge : 5 ans
sexe : féminin
Poids : 13 kg, 5

Durée de la maladie : depuis le 11.2.65

Médications antérieures

Salicylés
Phenylbutazone 200 mg/24h.

Articulations touchées

Genou Droit
Genou Gauche et épaules

| Mise en route du traitement le 2-3-65 | Evolution sous traitement | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SEMAINES | - 2 | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Dose d'Indométhacine mg/Kg/24h | 0 | 0 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1 | 0,5 | 0 |
| Raideur matinale | + | + | + | + | ± | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Apparition de la fatigue | + | + | + | ± | ± | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Douleur | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Force de préhension | | | | | | | | | |
| Vitesse de sédimentation | | | 76/120 | 54/100 | 48/80 | | 11/28 | 5/11 | 2/6 |
| Indice systémique | | | | | | | | | |
| Indice articulaire | | | | | | | | | |
| Amplitudes angulaires | | | | | | | | | |
| genou droit | ++ | ++ | ++ | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| genou gauche | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| épaules | + | ± | ± | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Signes inflammatoires locaux (genoux) | ++ | ++ | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Besoin en aspirine | 0,25 | 0,25 | 0 | 0 | | | | | |

## RECHERCHE DES EFFETS SECONDAIRES

Observation N° 1

NOM : B.... Mireille

âge : 5 ans.

| SYMPTOMES | SEMAINES 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Céphalée | 0 | - | - | - | - | 0 | | |
| Vertiges | 0 | - | - | - | - | 0 | | |
| Etourdissement | 0 | - | - | - | - | 0 | | |
| Nausée | 0 | - | - | - | - | 0 | | |
| Douleur épigastrique | 0 | - | - | - | - | 0 | | |
| Diarrhée | 0 | - | - | - | - | 0 | | |
| Hémorragie digestive visible | 0 | - | - | - | - | 0 | | |
| Recherche de sang dans les selles | + | + | traces | 0 | 0 | 0 | | |
| Aspect cushingoïde | 0 | - | - | - | - | 0 | | |
| Oedèmes | ± | - | - | - | - | 0 | | |
| Eruption | 0 | - | - | - | - | 0 | | |
| Epistaxis | 0 | - | - | - | - | 0 | | |

## EXAMENS DE LABORATOIRE

Observation n° 1

NOM : B... Mireille

SEMAINES

| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HEMATOLOGIE | Globules Rouges M | 3,6 | 3,6 | 3,8 | | 3,9 | | | |
| | Globules blancs | 16 400 | 18 800 | 14 000 | | 17 200 | | | |
| | lympho % | 35 | 20 | 24 | | 54 | | | |
| | polynucl. neut. % | 42 | 70 | 71 | | 24 | | | |
| | éosinoph. % | 2 | - | - | | (14) | | | |
| | Plaquettes | | | | | | | | |
| EP. RENALES | Albuminurie | 0 | | 0 | | | | 0 | |
| | Glycosurie | 0 | | 0 | | | | 0 | |
| | Van Slyke | | nl | | | | | | |
| | Urée sanguine | | 0,20 | 0,25 | 0,30 | 0,25 | | | |
| EPREUVES HEPATIQUES | Protides sanguins g/l. | 66 | | | | | | | |
| | Electrophorèse sang | | | | | | | | |
| | $\alpha$ globulines $\alpha$1 | 6 | | | | | | | |
| | $\alpha$2 | 17 ↗ | | | | | | | |
| | $\beta$globulines | 9 | | | | | | | |
| | $\gamma$globulines | 21 ↗ | | | | | | | |
| | Albumine % | 47 | | | | | | | |
| | Rapport $\frac{\text{Albumine}}{\text{globulines}}$ | ↘ | | | | | | | |

Observation N° 2 - B... Malika - 15 ans 1/2

lère enfant d'une famille de Kabyle, elle est hospitalisée dans le service du Professeur KAPLAN du 8 Avril au 27 Juillet 1965.

On a la notion d'une consanguinité = le grand père maternel est l'oncle du père de Malika.

Il s'agit d'une jeune fille de 15 ans 1/2 ayant un long passé de traumatismes rendus responsables des diverses atteintes articulaires qui ont motivé l'hospitalisation dans le service. Il y a 6 ans un traumatisme du coude droit a été suivi d'une intervention sur l'épitrochlée; à peu près à la même époque des chocs plus ou moins violents auraient entrainé des douleurs des poignets. En octobre 1963, elle est vue pour la première fois à l'Hôpital Bretonneau, en orthopédie, pour une fracture du 1/3 inférieur de la jambe gauche. Elle est revue en février 1965, toujours en orthopédie, pour une douleur du genou gauche avec hydarthrose apparaissant après 5 jours d'évolution. Le cliché radiologique montre alors une tuméfaction des parties molles et un comblement du cul de sac quadricipital. Un traitement par immobilisation ( par gaze raide ) entraine une rétrocession des troubles en mars 1965.

Cependant les radiologues sont étonnés de l'aspect de la trame osseuse et demandent des investigations complémentaires. L'examen du dossier radiologique du squelette lance la discussion diagnostique. Tel est le compte-rendu radiologique du Docteur Sauvegrain =

" Il existe une ostéoporose interessant l'ensemble des os avec amincissement de la corticale, aspect vitreux et délavé des diaphyses. Au niveau des métacarpiens et des phalanges, les diaphyses sont cylindriques, les corticales très minces; certaines travées osseuses donnent par place un aspect pseudokystique ( 5ème méta, extrémité-supérieure des radius). L'aspect porotique se retrouve au niveau des ailes iliaques et de la colonne vertébrale. Les os du tarse et les os du carpe ont un aspect à peu près identique. Au niveau du pied gauche, la déminéralisation est plus accentuée, il faut toutefois tenir compte qu'il y a eu une fracture, il y a 2 ans, de l'extrémité inférieure du tibia gauche.

Il existe des altérations articulaires des articulations métacarpo-phalangiennes du 4e, 5e,doigts de la main droite, et des articulations analogues des articulations de la 2ème phalange des 4 derniers doigts de la main droite et du 4e, 5e doigts de la main gauche. Il existe enfin une flexion de la 3e phalange des 3 derniers doigts de la main droite.

Au niveau des pieds des lésions analogues se voient au niveau des 2 articulations métatarso-phalangiennes des gros orteils et des autres articulations métatarso-phalangiennes du côté gauche. De ce côté, il existe également des lésions des structures des 3e, 4e, 5e articulations inter-phalangiennes.

Enfin, il faut noter des altérations des articulations radio cubitales : il existe un " cubitus-curvus " , le cubitus étant plus court. Cette disposition est surtout nette à droite.

Au total : Malgré l'existence d'une fracture dans les antécédents, l'aspect n'évoque pas une maladie de Lobstein. A cette anomalie de la structure s'adjoignent des lésions ostéo-articulaires de type ostéo-arthritique au niveau des mains et des pieds, qui ressemblent à celles que l'on voit dans une maladie de Still. La conjonction des 2 sortes d'altération fait penser qu'il s'agit probablement du reflet au niveau du squelette d'une maladie sanguine ou métabolique ".

L'examen clinique permet de découvrir une griffe cubitale bilatérale dont on ne retrouve pas la date d'apparition par l'interrogatoire ( à droite : extension incomplète des 4 derniers doigts, flexion impossible des 4è et 5e doigts; à gauche, extension incomplète des 4e et 5e doigts ).

La bilatéralité des troubles fait évoquer un syndrome neurologique. Mais l'examen neurologique se révèle entierement normal en dehors du déficit moteur dans les territoires déjà cités. L'électromyogramme n'a pas de signe en faveur d'une atteinte nerveuse périphérique. Le Professeur THIEFFRY consulté refuse un diagnostic neurologique ét évoque une histoire du genre polyarthrite chronique évolutive.

La jeune fille est passée dans le service le 8 avril 1965 pour tenter d'établir un diagnostic et éventuellement donner un traitement.

L'examen radiologique et la notion d'un facteur racial fait d'abord rechercher une drépanocytose. Il en est bien trouvé une, mais elle ne peut pas satisfaire au diagnostic. Il s'agit en effet d'une drépanocytose hétérozygote transmise par le père également hétérozygote. Or seule la drépanocytose homozygote peut être accompagnée de lésions ostéoarticulaires.

On entreprend un traitement par l'Indométhacine de l'arthrite des mains et des pieds. L'élément déterminant pour la mise en route du traitement est la présence de signes inflammatoires locaux discrets ( gonflement au niveau des doigts, douleur à la mobilisation et raideur ). Le bilan du pré-traitement est succinct. La recherche de signes inflammatoires biologiques s'avère négative : la vitesse de sédimentation est à 4/10, le Waaler Rose et latex sont négatifs. Le traitement par Indométhacine est entrepris prudemment, d'abord à une posologie inférieure à 1mg/Kg/24 h. pendant la première semaine puis de 1 mg/kg/24h. ensuite soit 40 milligrammes pour 38 Kg 500. Le traitement est maintenu deux mois sans aucun signe d'intolérance ( ni nausée, ni céphalée, ni diarrhée, ni vomissement ). L'action de l'Indométhacine se fait sentir 48 heures après la mise en route du traitement car l'aspirine nécessaire pour calmer la douleur n'est plus utilisée.

Les examens de contrôle faits sous traitement retrouvent une augmentation des $\gamma$ globulines à l'électrophorèse des protides sanguins, aucune modification de la vitesse de sédimentation déjà normale au départ, aucune perturbation ni rénale ( urée sanguine : normale ) ni sanguine, aucun signe de toxicité hépatique.

Le traitement est arrêté au bout de deux mois sans qu'on observe de phénomène de rebond. A cette époque, la jeune fille est envoyée dans le service du Professeur De Sèze pour examens complémentaires qui s'avèrent tous normaux ( taux de calcium et phosphore sanguins, phosphatases alcalines, calciurie et calciurie après charge en calcium per os et absorption de vitamine D).

Depuis Juillet 1965; Malika reçoit un traitement calcique et vitaminique. Revue dernièrement, la jeune fille est en parfait état général. Elle présente encore des douleurs du tarse lors de la marche prolongée.

CONCLUSION :

Il s'agit d'une jeune fille de 15 ans 1/2 présentant des lésions ostéo-articulaires des mains, des pieds et du coude droit associés à une ostéoporose généralisée pour lesquelles des diagnostics variés ont été discutés :

a - La maladie de Lobstein, envisagée sur la notion de consanguinité, de sclérotiques légèrement bleutées chez Malika et sa mère, n'a pas été retenue comme diagnostic à cause de l'aspect radiologique et d'un audiogramme strictement normal.

b - L'hémoglobinopathie pourrait expliquer l'atrophie corticale osseuse si elle était à l'état homozygote. Mais même dans cette hypothèse l'aspect en serait atypique : les quelques cas avec atteinte osseuse ne s'accompagnent que d'atteintes articulaires des grosses articulations et non pas d'atteinte des mains et des pieds.

c - en l'absence d'un diagnostic plus satisfaisant et malgré la pauvreté des signes inflammatoires on considère la maladie de Malika comme une polyarthrite chronique évolutive qui a commencé par une atteinte des mains et des pieds à une date inconnue. En février, elle fait une localisation de sa maladie au genou gauche comme elle a dû le faire au coude droit. La reprise des douleurs motive en avril 1965 un traitement par Indométhacine. L'arrêt du traitement ne s'accompagne d'aucun rebond. Actuellement, la polyarthrite chronique est quiescente mais non totalement car les $\gamma$ globulines sont encore augmentées.

De toute façon, si une nouvelle poussée survenait, on pourrait entreprendre une deuxième cure par Indométhacine puisque Malika n'a présenté aucun signe d'intolérance et que le médicament a été efficace sur les douleurs à une dose minime de 1 mg/Kg/24 h.

oOo

## HISTOIRE DE LA MALADIE - EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Diagnostic

Polyarthrite chronique évolutive probable.

Observation N° 2

NOM : B... Malika
âge : 15 ans 1/2
sexe : féminin
poids: 38 Kg;500

Durée de la maladie : dès février 1965

Médications antérieures

aspirine 0,50 g/24 h.
5 jours auparavant

Articulations touchées

genou G
mains - pieds

| Mise en route du traitement le 19-3-65 | EVOLUTION | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SEMAINES | -2 | -1 | 0 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 |
| Dose d'Indométhacine mg/Kg/24h. | 0 | 0 | <1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Raideur matinale | + | + | ± | ± | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Apparition de la fatigue | | | | | | | | |
| Douleur | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Force de préhension | | | | | | | | |
| vitesse de sédimentation | 4-10 | 2-7 | | | | | | |
| Indice systémique | | | 16 | | | | | |
| Indice articulaire | | | 12,5 | | | | | |
| Amplitudes angulaires altérées | | | | | | | | |
| coude gauche | # nl | | | # nl | | | nl | |
| cheville droite | + | | | + | | | ± | |
| gauche | ++ | | | + | | | + | |
| doigts à D. 2-3-4-5 | ++ | | | ++ | | | ++ | |
| à G. 4-5 | ++ | | | ++ | | | ++ | |
| Signes inflammatoires doigts | 0 | 0 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Besoin en aspirine g/24 h. | | 0,50 | 0,50 48 h. | | | | | |

## RECHERCHE DES EFFETS SECONDAIRES

Observation n° 2

NOM : B... Malika

Age : 15 ans 1/2

SEMAINES

| SYMPTOMES | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Céphalée | 0 | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Vertiges | 0 | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Etourdissement | 0 | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Nausée-vomissement | 0 | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Douleur épigastrique | 0 | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Diarrhée | 0 | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Hémorragie digestive | 0 | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Recherche de sang dans les selles | 0 | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Aspect Cushingoïde | 0 | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Eruption | 0 | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Oedèmes | 0 | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Epistaxis | 0 | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Troubles psychiques | 0 | - | - | - | 0 | - | - | 0 | 0 |

# EXAMENS DE LABORATOIRE

Observation n° 2

NOM : B... Malika

SEMAINES

| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HEMATOLOGIE | Hémoglobine % | 80 | | | | | | | | | |
| | Globules Rouges M | 4,3 | | | | 4,1 | | | | | |
| | Globules Blancs | 7 000 | | | | 10 000 | | | | | |
| | lympho | 34 | | | | 25 | | | | | |
| | polynucl neutro | 62 | | | | 73 | | | | | |
| | éosino | 4 | | | | 2 | | | | | |
| | Plaquettes | nl | | | | | | | | | |
| EPREUVES RENALES | Albuminurie | 0 | | 0 | | 0 | | | | | |
| | Glycosurie | 0 | | 0 | | | | | | | |
| | Van Slyke | nl | | | | | | | | | |
| | Calciurie | nle | | | | | | | | | nle idem après vit. $D_2$ |
| | Ionogramme urinaire | | | | | nl | | | | | |
| | Urée sanguine | | | | | 0,20 | | | | | |
| EPREUVES HEPATIQUES | Protides sanguins g/l | | | | | 70 | | | | | 68 |
| | Electrophorèse sang | | | | | | | | | | |
| | $\alpha$ globulines $\alpha$ 1 | | | | | 3 | | | | | 4 |
| | $\alpha$ 2 | | | | | 10 | | | | | 9 |
| | $\beta$ globulines | | | | | 12 | | | | | 13 |
| | $\gamma$ globulines | | | | | 17 ↗ | | | | | 20 ↗ |
| | Albumine % | | | | | 58 | | | | | 54 |
| | Rapport $\frac{\text{Albumine}}{\text{globulines}}$ | | | | | ↘ | | | | | ↘ |
| | Cholestérol g/l | 1,30 | | | | | | | | | |
| | Vernes Résorcine | | | | | nl | | | | | |
| EP. GAST. | Acidité gastrique "diagnex blue" | | < nle | | | | | | | | |

Observation N° 3 - N... Marie-Hélène - 17 ans

A été hospitalisée et suivie dans le service du 10 Juin 1965 à Janvier 1966.

Marie-Hélène est la 3e enfant d'une famille de 4 et ne présente aucun antécédent pathologique.

1 - Le premier épisode de la maladie remonte à mars 1961. Il se manifeste par des signes inflammatoires ( douleur - rougeur - gonflement ) au niveau des médians de chaque main, puis par des arthralgies au niveau des genoux, des chevilles, et des poignets. Le diagnostic de rhumatisme articulaire est alors posé, appuyé sur le résultat des examens biologiques ( vitesse de sédimentation accélérée à 50,120, taux élevé des antistreptolysines à 400 unités, et augmentation des $\alpha_2$ globulines). Le traitement comporte : des corticoïdes à raison de 50 mg de cortancyl pour un poids de 37 Kg, ce taux étant progressivement diminué à 40, puis 30 pour être arrêté (après une reprise de faible durée de la posologie à 40 mg ) au bout de 50 jours de traitement.

: des antibiotiques : pénicilline intra-musculaire ( 1 million d'unités par jours) puis oracilline ( 1 million par jour ). La vitesse de sédimentation se maintient très accélérée mais la jeune fille ne souffre plus. Elle séjourne d'avril 1961 à octobre 1961 à la Roche Guyon où le traitement est poursuivi : antibiotiques, reprise du cortancyl et ACTH. Le diagnostic de rhumatisme articulaire est alors mis en doute car la vitesse de sédimentation n'est pas modifiée par le traitement corticoïde. Plusieurs diagnostics sont alors évoqués :

- une lupus érythémateux ?

- un érythème polymorphe ? d'autant plus que la jeune fille présente des éruptions urticariennes,

- une future polyarthrite chronique évolutive ? Un traitement par nivaquine est entrepris sans résultat ( les douleurs persistent ).
De toute façon la pénicillinothérapie de prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu est arrêtée en mars 1962.

2 - La deuxième hospitalisation remonte à Juillet 1962.

On remarque alors une tuméfaction en dos d'âne des deux poignets, et une limitation des mouvements des poignets. Les autres articulations sont normales. Un nouveau traitement par pénicilline ( 1 million d'unités par jour ) cortancyl ( 40 mg pour un poids de 39 Kg) est entrepris. La jeune fille quitte le service avec un traitement à base de cortancyl ( 5 mg/jour) et oracilline ( 1 million) qui est poursuivi jusqu'au début de septembre.

La nouvelle hospitalisation d'octobre 1962 permet de porter le diagnostic de maladie de Still. Il existe en effet une tumeur dorsale du carpe, un érythème, une splénomégalie mais pas d'adénopathies. Un traitement par antipaludéens est entrepris ( Quinercyl 3 comprimés par jour soit 0,30 g. de gentisate de chloroquine par jour. ).

Le 9 octobre 1962, on demande l'avis du Professeur LIEVRE qui pose le diagnostic d'arthrite rhumatoïde et conseille un traitement par antimalariques de synthèse et salicylés; il déconseille un traitement par corticoïdes. L'examen oculaire est normal à cette époque. Depuis Marie Hélène est suivie par son médecin traitant. Le traitement comporte : collagénan et vitamines B. Une aggravation de l'état général nécessite une nouvelle hospitalisation.

3 - Notre malade est de nouveau hospitalisée le 10 Juin 1965 pour hyperthermie et arthralgies diffuses ( cf. tableau clinique). Il s'agit d'une nouvelle poussée de la maladie. On est frappé par l'altération nette de l'état général avec maigreur, et psychisme dépressif et par une éruption s'étendant sur toute la partie antérieure de l'abdomen à type d'érythème polymorphe. La vitesse de sédimentation est très accélérée à 75 - 116. On note une forte augmentation des $\alpha_2$ globulines (21%) et des $\gamma$ globulines ( 18 %). Les tests de Waaler Rose et latex sont négatifs.

On essaie tout d'abord un traitement par phénylbutazone ( 600 mg/24 h. pendant 16 jours pour un poids de 42 Kg) associée au collagénan (2 dragées par jour soit 120 mg de chloroquine ). La température ne baisse pas. Après un bilan de pré-traitement, l'Indométhacine est introduite en association avec le collagénan le 9 juillet 1965 puisque l'essai de traitement par phénylbutazone s'est soldé par un échec.

On observe alors une action spectaculaire sur la courbe thermique, de plus les douleurs sont moindres. L'évolution des signes fonctionnels est favorable de même que celle des signes objectifs tel qu'en témoignent les indices de LANSBURY ( indices systémique et articulaire qui passent respectivement de 58 % à 16 % et de 91 % à 50 %). On a l'agréable surprise de constater une action sur la vitesse de sédimentation qui progressivement diminue pour se normaliser en 2 mois ( le collagénan a été encore donné pendant les 2 premiers mois de traitement par Indométhacine ).

On remarque quelques petits signes d'intolérance: Une céphalée discrète au départ de la thérapeutique ne nécessite pas de médication particulière. On observe des rashs érythémateux de type allergique qui cèdent au traitement local et aux antihistaminiques. Il y a quelques dysesthésies des doigts qui sont sans doute plus à rattacher à des troubles vasculaires accompagnant des articulations mal mobilisées qu'à des signes d'intolérance. On ne retrouve des traces de sang dans les selles que transitoirement. On note aucune atteinte rénale, ni hépatique, aucune incidence sur la numération formule sanguine si ce n'est une baisse de l'éosinophilie initiale.

Le traitement est continué par l'Indométhacine seule à une dose de moins de 1 mg/Kg/24 h. à partir du 23 août. La stabilisation de la maladie se poursuit. Il n'y a aucune douleur articulaire. La vitesse de sédimentation est normale ainsi que la courbe thermique. La mobilisation passive et active est indolore et l'état est compatible avec une vie à peu près normale. Notre malade est depuis dans un centre spécialisé qui se charge de la rééducation, de l'éducation scolaire, des activités manuelles, des loisirs. Nous l'avons revue dernièrement. L'amélioration clinique se maintient. Les articulations ont une amplitude angulaire plus large; les chevilles sont totalement libérées.

CONCLUSION :

En reprenant l'histoire de Marie-Hélène N..., on constate que de 1961 à 1965, l'évolution de la maladie a toujours été progressive. Les hospitalisations se succèdent et les signes cliniques ne sont pas influencés par les thérapeutiques :

- tout d'abord en 1961, la vitesse de sédimentation ne se normalise pas sous cortancyl,

- par la suite en 1962, les anti-paludéens n'empêchent pas le tableau de se constituer, de s'aggraver.

L'Indométhacine introduite en 1965, nous a permis de récupérer sur le plan articulaire et sur le plan général tel en témoignent les indices de LANSBURY. Après 5 mois de traitement, la régression des troubles est nette et stable. Jamais avec les thérapeutiques antérieures nous n'avions pu obtenir mieux que la stabilisation de courte durée. Notre malade a très bien réagi à la posologie modeste de 1 mg/Kg/24h. d'Indométhacine. Malgré quelques petits signes d'intolérance ( céphalée transitoire, recherche de sang dans les selles positive transitoirement, quelques rashs urticariens ) le traitement est toujours maintenu aux mêmes doses.

oOo

## HISTOIRE DE LA MALADIE - REPONSE AU TRAITEMENT

**Diagnostic :**

Polyarthrite Chronique évolutive

Durée de la maladie : 4 ans

**Articulations touchées :**

épaules, coudes, poignets, genoux, chevilles.

**Médications antérieures**

corticoïdes, salicylés antipaludéens phénylbutazone - vitamines B.

**Observation n° 3**

NOM : N... Marie Hélène
Age : 17 ans
Sexe: féminin -P : 42kg

| Mise en route du traitement le 9-7-65 | EVOLUTION SOUS TRAITEMENT | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SEMAINES | - 2 | - 1 | 0 | 1 | 2 | $4_A$ | 6 | $8_S$ | $12_D$ | $16_N$ | $20_D$ |
| Dose d'Indométhacine mg/Kg/24 h. | | | 0,5 | ↗ | 1 | 1 | 1 | 1 | <1 | <1 | <1 |
| Raideur matinale | + | + | ± | ± | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Apparition de la fatigue | + | + | + | 6eh | 6eh | 6eh | 6eh | 8eh | 7eh | | 0 |
| Douleur | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Force de préhension (mm Hg) | | | | | 80/90 | 110/120 | 110/120 | 110/120 | 110/120 | | 140/130 |
| Vitesse de sédimentation (mm) | 75-116 | 64- | 73-113 | | 45-90 | 34-71 | 8-18 | 7-17 | 5-10 | | 3-7 |
| Indice systémique % | | 58 | | | 49 | 42 | | 28 | 31 | | 16 |
| Indice articulaire | | 91 | | | 71 | 50 | | 60 | 56 | | 50 |
| Amplitudes angulaires altérées | | | | | | | | | | | |
| doigts | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | ++ | ++ | + | + | | + |
| poignets | +++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | + | + | + | | + |
| coudes | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | | ++ |
| épaules | + | + | + | ± | ± | ± | ± | ± | ± | | ± |
| genoux | + | + | + | + | + | + | + | ± | ± | | ± |
| chevilles | + | + | + | + | + | + | + | ± | ± | | 0 |
| Signes inflammatoires carpe doigts | + | + | + | + | 0 | 0 | 0 | | | | |
| Médications associées phénylbut. | 600 mg | | | | | | | | | | |
| Collagénan 120 mg/24 h. | + | + | + | + | + | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 |

## RECHERCHE DES EFFETS SECONDAIRES

Observation N° 3

NOM : Marie Hélène N...

SEMAINES

| SYMPTOMES | $0_J$ | 1 | 2 | 3 | $4_A$ | 5 | 6 | 7 | $8_S$ | $12_O$ | $16_N$ | $20_D$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Céphalée | | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vertiges | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Etourdissement | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nausée-Vomissement | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Douleur épigastrique | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| Diarrhée | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | |
| Hémorragie digestive | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | |
| Recherche de sang dans les selles | 0 | 0 | ± | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ± | 0 | + |
| Aspect Cushingoïde | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | |
| Oedèmes | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | |
| Eruption | ± | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Epistaxis | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | |
| Dysesthésies | | | | | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Trouble du sommeil | + | ± | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | ± | 0 | 0 |

## EXAMENS DE LABORATOIRE

Observation N° 3

NOM : N... Marie-Hélène

SEMAINES

| | | 0 | 1 | 2 | 3 | $^{4}_{A}$ | $^{8}_{S}$ | $^{12}_{O}$ | $^{16}_{N}$ | $^{20}_{D}$ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HEMATOLOGIE | Hémoglobine % | | | | | | 87 | | | | |
| | Globules rouges M | 3,3 | | | | | 4,2 | 3,8 | | 3,5 | |
| | Globules blancs | 6 800 | | | | | 6 000 | 8 800 | | 8 800 | |
| | lympho % | 20 | | | | | 20 | 25 | | 32 | |
| | poly. neut. % | 50 | | | | | 70 | 74 | | 62 | |
| | éosino. % | (24) | | | | | 2 | 1 | | 4 | |
| | Plaquettes | | | | | | | | | | |
| EP. RENALES | Albuminurie | | | | | 0 | | | | 0 | |
| | Glycosurie | | | | | 0 | | | | 0 | |
| | Urée sanguine g/l | | | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,41 | 0,20 | | 0,30 | |
| EP. HEPATIQUES | Protides sanguins g/l | 71 | | | | | 76 | 71 | | 75 | |
| | Electrophorèse sang | | | | | | | | | | |
| | $\alpha$globulines $\alpha$ 1 | 5 | | | | | 5 | 4 | | 4 | |
| | $\alpha$ 2 | 21 ↗ | | | | | 10 | 10 | | 8 | |
| | $\beta$globulines | 14 | | | | | 16 ↗ | 14 | | 14 | |
| | $\gamma$globulines | 18 | | | | | 18 | 11 ↘ | | 11 | |
| | Albumine % | 42 | | | | | 51 | 61 | | 64 | |
| | Rapport $\frac{\text{Albumine}}{\text{globulines}}$ | ↘ | | | | | ↘ | nl | | ↗ | |

Observation N° 4 - R... Pierre - 8 ans

Est suivi dans le service depuis février 1964

Il s'agit du 3e enfant; les autres enfants sont bien portants ainsi que les parents.

1 - En Juin 1959, à l'âge de 2 ans, il présente un épisode fébrile (à 39°) sans étiquette précise, pour lequel il est hospitalisé à Limoges. La température baisse et se normalise sous le seul effet de l'aspirine. L'enfant sort 8 jours après sans diagnostic et sans traitement.

En Décembre 1959, après une angine, il présente des polyarthralgies des genoux et des mains et de la fièvre. Le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu est porté et sans examens biologiques préalables un traitement par Décadron est entrepris par le médecin traitant. Il est hospitalisé peu après au Val de Grace; le traitement par corticoïdes, aspirine et antibiotiques est maintenu. L'enfant quitte l'hôpital avec des arthralgies encore importantes des genoux. Le traitement comportant cortancyl 5 mg, oracilline et aspirine est poursuivi jusqu'en Janvier 1960.

Malgré le traitement précédent, la fièvre remonte à 40 ce qui motive une consultation aux Enfants Malades ( Service du Professeur CATHALA). Le diagnostic de maladie de Still est posé devant les arthralgies, la tumeur dorsale du carpe, le syndrome pluriganglionnaire et la splénomégalie. Un traitement par triamcinolone est institué.

En Mars 1960 il est hospitalisé dans le service du Professeur CATHALA jusqu'en novembre 1960 où on tente un sevrage des corticoïdes qui ont provoqué un syndrome cushingoïde. Un essai de traitement par les sels d'or se solde par un échec. Une brève cure par cortancyl est relayée par phénylbutazone et aspirine. L'évolution, dès lors, se poursuit par des phases d'aggravation successives sans rémission vraie.

A cette date on remarque l'apparition de déformation des membres inférieurs et l'enfant ne marche plus à partir de juillet 1961. Une radio

faite en septembre 1962 précise un blocage des hanches, des genoux et des chevilles. La kinésithérapie prescrite à la sortie des Enfants Malades n'a pas été poursuivie.

En novembre 1962, en plus des membres inférieurs, la nuque et le coude droit sont bloqués, et il se pose un problème orthopédique majeur. Mademoiselle GRUMBACH, consultée, entreprend un traitement par plaquenil ( 2 comprimés par jour soit 400 mg d'hydroxychloroquine) , aspirine et kinesithérapie.

En Janvier 1963, on note une petite amélioration : la tumeur du carpe est moindre; il n'y a plus d'adénopathies, le pole de la rate seul est perçu; la vitesse de sédimentation est normale.

L'enfant est perdu de vue jusqu'en janvier 1964, il ne reçoit aucun traitement entre temps.

2 - La première hospitalisation dans le service dure du 4 février au 10 Août 1964 pendant laquelle le traitement aspirine, plaquenil ( 2 comprimés par jour ) et striadine est repris tout d'abord. Devant la persistance des douleurs, on est obligé de recourrir au cortancyl à raison de 2 mg/Kg/ 24 h. que l'on essaie de diminuer au bout de 19 jours à 1 mg/Kg. On assiste alors à une réapparition des douleurs. On décide d'associer, à ce moment, l'Indométhacine à la corticothérapie pour essayer de diminuer les doses de cortancyl car il s'est reproduit un véritable syndrome de Cushing thérapeutique.

L'Indométhacine est introduite le 5 juin 1964 à la dose de 1 mg/Kg/ 24 h. le premier jour ( 1 cuillère à café 1/2 pour 15 kg ) puis on augmente progressivement de 5 mg tous les 4 à 5 jours pour arriver à la dose de 50 milligrammes par jour soit une posologie inférieure à 3,5 mg/Kg/24 h. le 30 Juin, alors que simultanément le cortancyl peut être diminué en dessous de 1 mg/Kg.

Alors que fin Juin 1964, l'enfant a une dose d'Indométhacine peu différente de 3,5 mg/kg, le traitement par cortancyl est de 0,5 mg/Kg. Les douleurs ne réapparaissent pas et le traitement par cortancyl peut même être

complètement arrêté fin juillet 1964. L'Indométhacine qui a permis l'arrêt du cortancyl peut suffire à elle seule pour assurer l'action anti-inflammatoire et analgésique.

L'enfant part le 10 Août à Fontainebleau avec le dose d'Indométhacine de 50 mg par 24 heures soit 3,3 mg/Kg/24 h. Le Waaler Rose et le test au latex sont négatifs.

Au bout de 2 mois de traitement par Indométhacine, les progrès cliniques sont évidents notamment la mobilisation de la nuque, des poignets, et des coudes est faisable. Par contre on ne note aucune amélioration sur les membres inférieurs qui sont bloqués en flexion irréductible empêchant la marche.

Le traitement par Indométhacine est poursuivi au Centre de Fontainebleau. Une réaction de Meyer positive dans les selles fait diminuer la posologie du 16 septembre au 14 octobre 1964 à 30 mg/24 h. Puis devant la normalisation totale de la réaction de Meyer, la posologie initiale est reprise du 25 octobre au 8 décembre 1964.

Il ressort de cette étude portant du 6 Juin 1964 au 8 décembre 1964 que l'Indométhacine :

1 - a des effets anti-inflammatoires nets

2 - a des effets analgésiques qui permettent de supprimer l'aspirine

3 - permet le sevrage du cortancyl dont les effets secondaires étaient dramatiques chez cet enfant.

4 - entraine peu d'effets secondaires à des doses pourtant fortes 3,5 mg/Kg/24 h. ( pas de céphalée, quelques vomissements; dans le service jamais de sang dans les selles, 1 seule fois traces à Fontainebleau anomalie disparue immédiatement avec la réduction de la posologie ).

5 - par contre l'Indométhacine a peu d'incidence sur l'évolution de la vitesse de sédimentation qui malgré le traitement demeure à des taux élevés et même s'élève à deux reprises sans que nous ayons d'explication à ce fait.

3 - La deuxième hospitalisation dure du 10 décembre 1964 au 26 Juin 1965, au moment où l'enfant sort du placement à Fontainebleau.

On constate que la vitesse de sédimentation est toujours accélérée, le Waaler Rose et test au latex négatifs, que sur le plan moteur il est identique à août 1964 et que l'Indométhacine n'a pas modifié grand chose entre août et décembre ( le centre de Fontainebleau signale pourtant une augmentation de la force musculaire). On essaie de procéder à un test thérapeutique. Après avoir augmenté passagèrement la dose de 50 mg/24 h à 60 mg/24 h sans grande modification clinique, on essaie de supprimer l'Indométhacine à partir du 20 Janvier 1965 : diminution progressive de 60 mg/24 h à 40 mg/24h puis 30 ... etc pour arriver à la suppression totale du médicament le 9 mai 1965. Pour ne pas trop incommoder l'enfant, on ajoute un traitement par collagénan 1 comprimé puis 2/24 h. à partir du 20 janvier - soit 60 puis 120 mg de chloroquine). La rechute clinique est évidente quelques jours après l'arrêt du traitement par l'Indométhacine malgré collagénan et aspirine ( 1g/24h). On observe raideur et douleur non sensible à l'aspirine; de plus, la rééducation motrice devient impossible.

Le 24 Mars 1965, on reprend l'Indométhacine à 20 mg puis 40 mg/24h soit 3 mg/Kg/24h. Le traitement entraine rapidement l'amélioration clinique et la reprise de la rééducation qui n'est plus douloureuse. La deuxième cure est bien tolérée sans hémorragie digestive, ni vomissement, ni céphalée. De plus on remarque, par l'évolution des indices systémiques et articulaires, une amélioration certaine. Suivi régulièrement en consultation après la 2ème hospitalisation, l'enfant est amélioré. On observe un gain sur les amplitudes angulaires mais le pronostic pour les membres inférieurs reste définitivement grevé par l'ankylose osseuse des hanches et des genoux.

4 - En Novembre 1965, soit après 17 mois de traitement par Indométhacine et 8 mois après le début de la deuxième cure, on commence à suspecter une rechute sous traitement. En effet, on constate malgré un état clinique satisfaisant une accélération de la vitesse de sédimentation. On envisage d'associer le collagénan à l'Indométhacine si l'accélération de la vitesse de sédimentation persiste.

Avant de pouvoir faire le contrôle biologique, l'enfant est hospitalisé en urgence le 25 Novembre pour hyperthermie à 40 et angine. Un traitement par antibiotiques (pénicilline intra musculaire puis oracilline) est institué en association avec l'indométhacine.

Début décembre, surviennent les premiers signes cliniques de la rechute sous traitement; la fièvre persiste malgré les antibiotiques, les douleurs au niveau de la jambe gauche, du coude droit puis au niveau des doigts donnent l'alarme. Devant ces signes on augmente l'Indométhacine à 50 mg/24 h. pour un poids de 15 kg que l'on associe à l'aspirine à raison de 0,5 à 1 g/24 h pendant 8 jours. Malgré cette thérapeutique 8 jours après, le tableau de maladie de Still est de nouveau complet avec érythème, arthralgies, signes inflammatoires au niveau du coude droit, des poignets, des doigts, des orteils, adénopathies, splénomégalie. Les indices de LANSBURY confirment la rechute car ils présentent une nette augmentation de valeur par rapport à celle d'octobre 1965 ( cf. tableau). On décide d'arrêter l'Indométhacine et de tenter de juguler la poussée avec un traitement par cortancyl à raison de 35 mg pour un poids de 15 kg. Les signes cliniques disparaissent progressivement. Le but recherché est de faire une cure corticoïde brève. On décide de réintroduire l'Indométhacine par étapes successives et de diminuer simultanément le cortancyl qui est arrêté le 1er Janvier 1966 au 20ème jour de traitement.

Début janvier, le malade est de nouveau au traitement par Indométhacine seule à raison de 40 mg/24 h. Cinq jours après, survient une reprise des signes cliniques avec fièvre, douleur; la vitesse de sédimentation est toujours très accélérée (70). On peut penser qu'il s'agit d'un rebond après l'arrêt de la corticothérapie. Pourtant devant la persistance des signes, on décide d'opter pour le compromis suivant on remet un traitement par corticoïdes à raison de 15 mg de cortancyl , en association avec l'Indométhacine à raison de 40 mg/24 h. et on essaie de diminuer progressivement le cortancyl. Nous essayons de trouver l'équilibre entre la ration de cortancyl la plus faible possible et le complément d'Indométhacine pour maintenir l'enfant en bon état.

CONCLUSION :

Cette observation nous a apporté beaucoup de renseignements sur le traitement par Indométhacine.

1 - Tout d'abord le médicament nous a permis de prendre sans difficulté le relai des corticoïdes.

2 - L'Indométhacine a été efficace et a entrainé une amélioration certaine pendant 18 mois, soit la rémission la plus durable et de la meilleure qualité dans cette observation.

3 - La deuxième cure a été efficace aux mêmes doses que la première cure.

4 - La rechute sous traitement doit poser le problème d'une résistance au traitement.

5 - Nous espérons que l'association Indométhacine et cortancyl va permettre de passer les caps difficiles de la maladie, lors des rechutes, sans arriver aux doses dangereuses de corticoïdes.

6 - L'Indométhacine ne favorise pas l'infection. Cependant les angines entrainent à chaque fois une reprise de la maladie. L'Indométhacine ne les favorise pas mais nous projettons d'associer à l'Indométhacine un traitement par oracilline ou extencilline pour prévenir les angines.

oOo

HISTOIRE DE LA MALADIE - REPONSE AU TRAITEMENT

Diagnostic : Maladie de Still

Observation n° 4
Nom : R... Pierre
Age : 8 ans
Sexe : masculin
Poids : 15 kgs.

Durée de la maladie : Depuis 1959

Médications antérieures :

- corticoïdes - Salicylés Antipaludéens - Sels d'or.

Articulations touchées toutes les articulations des MI bloquées en flexion, des MS et la nuque.

| Mise en route du traitement le 6.6.64 | EVOLUTION SOUS TRAITEMENT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Semaines | -2 | -1 | 0 | 1 | 2 | 4 J | 6 | 8 A | 12 S | 16 O | 20 N | 24 D | 28 J | 32 F | 36 M | 40 A | 44 M | 48 J | 52 J | 56 A | 60 S | 64 O | 68 N | 72 D | 76 J |
| Dose d'Intométhacine mg/24 h | | | 15 | 25 | 35 | 50 | 50 | 50 | 30 | 30 | 50 | 50 | 60 ↘ | 20 | ↕ | 20 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 |
| Raideur matinale | + | + | + | + | 1h | 1h | 1h | 1h | 1h | 1h | 1h | 1h | 1h | 1h | ++ | 1h | 1h | 1/2 | 1/4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Apparition de la fatigue | + | + | | | | | | | | | | | | | | 1h | | 10' | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Douleur | +++ | +++ | +++ | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | +++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ++ | 0 |
| Force de préhension (mmHg) | | | | | | | | | | | | | | | | 15 | | | 20<br>30 | | | 35<br>40 | | | |
| Vitesse de Sédimentation mm | 28<br>56 | | 35<br>75 | | | 50<br>80 | 66<br>84 | 70<br>115 | | 68<br>112 | 54<br>70 | 63<br>105 | 55<br>90 | 75<br>110 | 48<br>90 | 50<br>84 | 60<br>98 | 44<br>73 | 51<br>70 | 35<br>82 | | 50<br>95 | | 71<br>110 | 70<br>105 |
| Indice systémique °/₀ | | | | | | | | | | | | | | | | 66 | | 43,5 | 47 | | 40 | 40 | | 55 | 49 |
| Indice articulaire °/₀ | | | | | | | | | | | | | | | | 115 | | 91 | 92 | | 91 | 87 | | 94 | 94,5 |
| Amplitudes angulaires altérées, | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - coudes | +++ | +++ | +++ | +++ | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | +++ | +++ | ++ | ++ | + | + | + | + | + | + | + |
| - épaules | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ | ++ | ++ | ++ | + | + | + | + | + | ++ | ++ |
| - genoux | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| - hanches | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | +++ | +++ |
| - poignet | +++ | +++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ | +++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | + | + | ++ | ++ |
| Signes inflammatoires | | | | | | | | | | | | | | RECHUTE | | | | | | | | | RECHUTE | + | |
| Autres médications : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - corticoïdes | 2 | 1 | 1 | 1 | 0,5 ↕ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 | 1 ↘ |
| - aspirine | | | | | | | | | | | | | | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | 1 | |
| - collagenan | | | | | | | | | | | | | 60 | 120 | 120 | | | | | | | | | | |

# RECHERCHE DES EFFETS SECONDAIRES

Observation n° 4

NOM : R. Pierre

| SYMPTOMES | SEMAINES | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 2 | $4_J$ | $8_A$ | $12_S$ | $16_O$ | $20_N$ | $24_D$ | $28_J$ | $32_F$ | $36_M$ | $40_A$ | $44_M$ | $48_J$ | $52_J$ | $56_A$ | $60_S$ | $64_O$ | $68_N$ | $72_D$ |
| Céphalée | 0 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vertiges | 0 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Etourdissement | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Nausée + vomissement | 0 | 0 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Douleur épigastrique | 0 | - | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Diarrhée | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Hémorragie digestive | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Recherche de sang dans les selles | ++ | + | +0 | 0 | traces | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Aspect Cushingoïde | + | + | + | + | ± | ± | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + |
| Oedème | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ± |
| Eruption | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| Epistaxis | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Paresthésie | 0 | + | + | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 |

# EXAMENS DE LABORATOIRE

Observation n° 4
NOM : R... Pierre

SEMAINES

| | | 0 | 2 | $4_J$ | $8_A$ | $12_S$ | $16_O$ | $20_N$ | $24_D$ | $28_J$ | $32_F$ | $36_M$ | $40_A$ | $44_M$ | $48_J$ | $52_J$ | $56_A$ | $60_S$ | $64_O$ | $68_N$ | $72_D$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HEMATOLOGIE | Globules Rouges M | | | 3,7 | | | | | 3,5 | | | 4,6 | 3,9 | 3,8 | 3,8 | 4,1 | 4,1 | | 3,5 | 4 | 3,6 |
| | Globules Blancs | | | 17 000 | | | | | 7 600 | | | 6 400 | 8 200 | 6 000 | 13 200 | 10 200 | 12 200 | | 4 800 | 10 200 | 15 400 |
| | lympho % | | | 45 | | | | | 33 | | | 50 | 53 | 59 | 47 | 47 | 47 | | 44 | 36 | 77 |
| | poly. neut. % | | | 48 | | | | | 62 | | | 46 | 44 | 37 | 49 | 44 | 50 | | 53 | 54 | 21 |
| | eosino % | | | 7 | | | | | 1 | | | 2 | 2 | 1 | 3 | 5 | 2 | | 0 | 4 | 0 |
| | Plaquettes | | | | | | | | | | | | | 268000 | 250000 | 212000 | 150000 | | 248000 | | |
| EP. RENALES | Albuminurie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Glycosurie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Calciurie | nle | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Urée sanguine | | 0,20 | 0,15 | | | | | 0,30 | | | 0,20 | 0,30 | | 0,20 | | | | 0,25 | | 0,20 |
| EP. HEPATIQUES | Protides totaux g/l | | | | | | | | 70 | 77 | | | | | | | | | 78 | | 76 |
| | Electrophorèse | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | $\alpha$globulines $\alpha_1$ | | | | | | | | 4 | 3 | | | | | | | | | 5 | | 3 |
| | $\alpha_2$ | | | | | | | | 13 | 13 | | | | | | | | | 13 | | 10 |
| | $\beta$globulines | | | | | | | | 9 | 12 | | | | | | | | | 12 | | 10 |
| | $\gamma$globulines | | | | | | | | 26 | 26 | | | | | | | | | 21 | | 23 |
| | Albumine % | | | | | | | | 48 | 46 | | | | | | | | | 49 | | 54 |
| | Rapport $\frac{\text{Albumine}}{\text{globulines}}$ | | | | | | | | ↘ | ↘ | | | | | | | | | ↘ | | >1 |
| EP. GASTR. | Acidité gastrique "Diagnex blue" | | | | | | | | | | | | | <nle | | | | | | | |

## C - DISCUSSION

A la lumière de nos 4 observations personnelles et des résultats de l'expérimentation clinique antérieure, nous allons envisager successivement la tolérance au traitement par l'Indométhacine chez l'enfant puis les résultats de cette thérapeutique et ses indications.

### 1 - Tolérance :

De notre expérience personnelle, il ressort que la thérapeutique par l'Indométhacine est particulièrement bien tolérée par l'enfant.

- Rappelons que les inconvénients signalés chez les malades traités par Indométhacine sont :

. des accidents nerveux groupant céphalée , vertiges, troubles psychiques, paresthésies, et même convulsions.

. des accidents digestifs comprenant nausées, vomissements, douleur épigastrique, diarrhée et surtout hémorragies digestives et risque de perforation digestive.

. des complications cutanées ( rash-oedème )

C'est pour éviter ces accidents qui paraissent le fait des fortes doses que nous avons adopté une posologie prudente et progressive de 1 mg/Kg/24 h. dans les observations n° 1 - 2 - 3 et peu différente de 3,5 mg/Kg.24 h dans l'observation n° 4 .

- Afin de pouvoir dépister l'apparition de l'intolérance nous avons mis en place un dispositif de surveillance clinique et biologique comprenant :

1 - Un bilan de pré-traitement groupant une enquête digestive et neurologique et un bilan biologique à savoir les taux de départ de cholestérol et de l'urée sanguine pour rechercher ultérieurement une éventuelle toxicité hépatique ou rénale.

2 - Une surveillance clinique et biologique pendant la durée du traitement fondée sur l'interrogatoire de l'enfant et de l'entourage

à la recherche de signes digestifs ou subjectifs et les examens paracliniques. L'étude biologique recherche une éventuelle toxicité du traitement sur un quadruple plan : hématologique, rénal, hépatique et gastrique. La recherche du sang dans les selles a été introduite dans la surveillance clinique du traitement ( cf. tableau ) car il n'y a qu'un pas de l'hémorragie digestive occulte à l'hémorragie digestive extériorisée.

- Dans l'ensemble nous pouvons dire que la tolérance est bonne et nous n'avons jamais été conduits à suspendre ni même à diminuer notablement la posologie que nous avions fixée. Dans l'observation n° 4 une posologie moindre a été prescrite dans le Centre de Rééducation motrice de Fontainebleau sur la seule indication de traces de sang dans les selles. La reprise de la la posologie initiale a pu se faire sans nouvel incident après un délai de un mois, délai sans doute élargi par prudence.

a - Les résultats de la surveillance clinique sont remarquables par la bénignité des effets secondaires constatés dans notre expérimentation en rhumatologie infantile.

La céphalée a été retrouvée chez deux de nos petits malades (observations n° 3 et n° 4 ) pendant les deux premières semaines de traite - ment, sans horaire particulier, de durée très variable. Elle n'a jamais nécessité une réduction de la posologie initiale ni de prescription de café fort.

Jamais n'ont été signalés de vertiges, ni de convulsions ni de troubles psychiques. Pourtant les troubles du sommeil constatés dans l'observation n° 3 rentrent probablement dans cette dernière série de manifestations. Quelques dysesthésies ont été notées dans les observations n° 3 et n° 4.

Au point de vue digestif, il ressort de notre expérimentation clinique, que le médicament est très bien toléré chez l'enfant. Quelques troubles digestifs ( nausées-vomissements ) au bout du premier mois de traitement, alors que la posologie était de 50 mg pour 15 Kg, ont été observés sporadiquement dans l'observation n° 4. Ils ne se sont pas reproduits par la suite alors que la posologie restait inchangée. Mais dans cette observation n° 4 la posologie était de beaucoup plus forte.

Beaucoup plus fréquente, la présence de sang dans les selles a été retrouvée dans 3 observations sur 4 ( n° 1 - 3 - 4 ) mais il s'agissait de traces et ce phénomène n'a été observé que transitoirement. Il n'a pas motivé de réduction de la posologie sauf dans l'observation n° 4.

Les seules réactions cutanéo-muqueuses observées ont été des rashs urticariens dans l'observation n° 3 cédant au traitement anti-histaminique. Il est à noter qu'auparavant cette malade avait présenté des réactions de ce type après ingestion d'oeufs et de poissons.

b - Sur le plan biologique

1 - on n'a pas remarqué de modifications de l'urée sanguine ( les chiffres un peu hauts étaient vérifiés quelques jours après pour trouver alors des taux normaux ). Le pouvoir d'élimination de l'urée ( Van Slyke) et la calciurie sont restés normaux.

2 - aucune modification hématologique significative n'a été constatée :

Les taux de globules rouges et d'hémoglobine n'ont pas été altérés. Le taux des plaquettes est resté inchangé. On ne note aucune leucopénie et neutropénie ni tendance à l'hyperleucocytose. Pourtant on retrouve une éosinophilie dans les observations n° 1 et 4 et un cas comme MIELKE de baisse de l'éosinophilie ( observation n° 3 )

3 - La modification du rapport $\frac{\text{Albumine}}{\text{globulines}}$ montrant une nette diminution est beaucoup plus le reflet de l'inflammation avec hypergammaglobulinémie que d'une toxicité hépatique.

les $\beta$ globulines n'ont été augmentées cf. BALLABIO (3) qu'une seule fois ( observation n° 3 )

4 - Aucune modification de l'acidité gastrique n'a pu être révélée par la méthode du"diagnex blue ". L'épreuve du " diagnex blue " a toujours été normale et même diminuée dans l'observation n° 4. La fréquence des hémorragies occultes n'est donc pas en rapport avec une hyperacidité gastrique.

2 - Les Résultats de la thérapeutique :

peuvent être estimés cliniquement et biologiquement.

- Nous avons mis en place un dispositif de surveillance clinique et biologique comportant :

1 - Un bilan de pré-traitement groupant :

- un examen clinique avec évaluation des signes subjectifs et objectifs de l'atteinte articulaire.

-le calcul des indices de LANSBURY de grande valeur pour la comparaison des résultats.

- L'évaluation de l'amplitude angulaire des articulations atteintes.

- Le bilan biologique recherchant les signes de l'inflammation ( vitesse de sédimentation et électrophorèse ).

2 - Une surveillance clinique et biologique pendant la durée du traitement.

L'étude clinique recherche une disparition des signes locaux, une diminution des indices, une augmentation de l'amplitude angulaire de l'article atteint.

L'étude biologique recherche une disparition des signes inflammatoires, une normalisation de la vitesse de sédimentation sur laquelle il ne faut pas trop compter.

3 - Après traitement, lorsque l'évolution clinique permet de supprimer la thérapeutique, une surveillance clinique est nécessaire pour juger de l'efficacité du traitement, de l'éventuel rebond, ou même d'une rechute de la maladie.

- Les résultats peuvent être classés en deux rubriques :

- les résultats immédiats

- les résultats à long terme.

A - LES RESULTATS IMMEDIATS :

se jugent sur le plan clinique et sur
le plan biologique.

- l'action antipyrétique de l'indométhacine se remarque au bout de 24 à 48 heures.

- l'action analgésique s'est manifestée dès 24 à 48 heures après le début du traitement ( dans les observations n° 1 et n° 2), avant la fin du premier septennaire dans l'observation n° 3, après le premier septennaire dans l'observation N° 4, alors que la 2ème cure dans l'observation n° 4 est efficace dès la 24ème heure lors de la reprise du traitement.

- l'action anti-inflammatoire s'observe au bout de 8 à 15 jours

- l'action favorisant la mobilisation des articulations est manifeste. Le traitement facilite la kinesithérapie.

- Les indices de Lansbury, de même que les amplitudes angulaires s'améliorent sous traitement ( ainsi dans les observations n° 1, 3 , 4 on assiste à la libération progressive des articulations atteintes.

- Une particularité du traitement par l'Indométhacine est qu'il ne faut pas s'attendre à une action de la thérapeutique sur les signes inflammatoires biologiques. Au contraire la vitesse de sédimentation peut être (observation n° 1 et 3) ou ne pas être influencée par le traitement ( observation n° 4 ) . Ces faits avaient été constatés par tous nos prédecesseurs et ISEMEIN insiste beaucoup sur ce fait dans son article ( 53 ).

L'électrophorèse montre une augmentation des $\alpha_2$ et $\gamma$ globulines persistante.

B - LES RESULTATS IMMEDIATS DE LA THERAPEUTIQUE EN GUIDENT LES INDICATIONS.

En effet l'efficacité clinique réelle de l'Indométhacine permet de se servir de cet anti-inflammatoire non corticostéroïde :

- soit comme traitement d'emblée ( ce fut le cas dans notre observations n° 2 et nous avons obtenu une cessation rapide des signes locaux ).

- soit comme traitement de substitution, si un autre traitement anti-inflammatoire se révèle inefficace ( tel était le cas dans les observations n° 1 et 3 ).

- soit comme traitement de relais, tel est le cas de notre observation n° 4. L'enfant présentait les effets secondaires nocifs de la corticothérapie et il fallait essayer de le soulager. L'Indométhacine s'est révélée pendant plus de 1 an efficace à elle seule. Ce résultat n'avait jamais été obtenu par les médicaments de relais utilisés auparavant chez cet enfant ( aspirine et antipaludéens ).

Après 18 mois de traitement, nous sommes en présence d'une rechute. Il semble qu'il faille associer l'Indométhacine à la corticothérapie. Ce faisant, nous espérons éviter les doses trop fortes de la corticothérapie seule. Pour l'Indométhacine, son emploi seul aux doses habituelles ne suffit plus et nous désirons rester à une posologie inférieure à 5 mg/Kg/24 h.

C - LES RESULTATS A LONG TERME

- Rappelons les effets connus du traitement par l'Indométhacine en rhumatologie. Le médicament a une action suspensive mais non curative cf. VIARA-MARRAZI ( 101 ).

On a parfois l'occasion de constater à l'arrêt du traitement une reprise des symptomes sans qu'il y ait le vif rebond marquant l'arrêt de la corticothérapie cf. ROBECCHI ( 75 ).

D'après VIARA-MARRAZI ( 101 ) et DIXON-WANKA ( 30 ), il n'y aurait pas d'épuisement du produit au bout d'un certain temps d'administration, alors que c'est le cas de l'ACTH, la cortisone, la prenidsone, les sels d'or.

HART a insisté sur le problème de l'Indométhacino-résistance et de la nécessité d'une posologie individuelle adaptée. Une hypothèse pour expliquer ce phénomène serait une insuffisance d'absorption mais celle-ci n'a reçu aucune confirmation biologique.

- Ce que nous avons observé se classe dans des rubriques diverses :

1 - l'effet durable d'une thérapeutique brève, sans rebond ( Observation n° 1 ).

2 - L'effet durable du traitement continu ( observation N° 3 )

3 - La reprise de la maladie plutôt que le rebond après l'arrêt du traitement ( observation n° 4 ).

4 - L'effet de la 2ème cure ( observation n° 4 )

5 - La rechute sous traitement ( observation n° 4 ).

1 - Ainsi nos deux observations n° 1 et 2 ont bénéficié d'une disparition totale des signes cliniques avec un traitement par Indométhacine de courte durée ( 5 et 8 semaines ) et une posologie modérée ( 1 à 1,5 mg/Kg/ 24 h.). Nous n'avons observé dans les 2 cas ni reprise de la maladie, ni rebond à l'arrêt du traitement. Même avec plusieurs mois de recul, nous ne constatons aucune rechute. Il est certes utile de suivre les deux enfants pour juger de l'évolution ultérieure.

2 - L'observation n° 3 nous permet de juger d'un effet durable de la thérapeutique avec une posologie stable et modérée continue depuis 5 mois. Il semble qu'il s'agisse là d'un fait important car tous les autres médicaments ne permettaient pas de stabilisation. Dans l'observation n° 3, on assiste à une régression des troubles.

3 - L'observation n° 4 est riche en enseignement.

Nous avons assisté à une reprise de la maladie plutôt qu'à un rebond lors de la tentative d'arrêt de l'Indométhacine après 8 mois de traitement. Il ne s'agissait pas d'un rebond aussi intense qu'à l'arrêt de la corticothérapie mais plutôt d'une reprise des signes cliniques : nous sommes en accord à ce sujet avec les autres auteurs. On a observé une réapparition des douleurs et de l'ankylose sans réactivation des phénomènes inflammatoires locaux.

4 - C'est également dans le cas n° 4 que nous avons pu juger de l'efficacité de la deuxième cure par l'Indométhacine et nous n'avons pas observé alors d'épuisement. Le médicament a été éfficace à une posologie même moindre que précédemment.

5 - Au bout de 18 mois de traitement, nous avons assisté à une rechute sous traitement dans l'observation n° 4. S'agit-il d'une résistance au traitement ou de l'épuisement du médicament ? Le problème est difficile à élucider. A partir de ce délai, il ressort de notre expérience que l'Indométhacine seule ne permet pas la stabilisation de la maladie de notre observation n° 4. La corticothérapie associée à l'Indométhacine doit être envisagée dans ce cas. La crainte des effets secondaires de la corticothérapie qui avaient motivé le traitement de relais par l'Indométhacine seule nous fait envisager un aménagement de ce traitement mixte que nous essayons de mettre au point.

L'association corticoïdes et Indométhacine est largement efficace pour SMYTH ( 93-94 ) BERMAN (9) BENICHOU (6) et ROBECCHI (75). Pour l'ensemble des auteurs, l'introduction de l'Indométhacine permet souvent de diminuer les doses de corticoïdes précédemment nécessaires. Des résultats analogues ont été obtenus par NORCROSS (67) CATOGGIO (18-21) et ROTHERMICH (79) et CLARK qui est même parvenu à diminuer la posologie en dessous des limites de sécurité dans près de 50 % des cas.

Les mêmes auteurs SMYTH ( 93 -94 ) BERMAN (9) ROBECCHI ( 75 ) et BENICHOU (6) insistent sur la possibilité d'un sevrage total de corticoïdes tout en adaptant un traitement par Indométhacine. Ce fait est d'une importance capitale car on pourra faire disparaître, lors du sevrage, les effets secondaires inconfortables de la corticothérapie. L'Indométhacine n'entraine ni glycosurie, ni hypertension, ni oedème, une réserve à faire pour l'ostéoporose .... mais dans nos 4 observations elle peut être imputable à la maladie causale.

Un fait est à souligner. Le traitement par Indométhacine n'entraine aucune prédisposition aux infections. Ce résultat a été exposé par ROBINSON H.J. (76) en expérimentation animale lors de la réunion de Biologie à Atlantic City ( New Jersey ) en avril 1965, Par contre le traitement n'empêche pas le malade de rester sensible aux infections banales des voies respiratoires supérieures en particulier qui peuvent être à l'origine de nouvelles poussées, comme dans notre observation n° 4.

oOo

## - IV -

## C O N C L U S I O N S

L'Indométhacine a suscité un vif intérêt dans les réunions de rhumatologie. Les essais thérapeutiques chez l'adulte sont maintenant nombreux.

En tenant compte des publications antérieures et des conseils de prudence qui y sont formulés, nous avons essayé l'Indométhacine dans quelques cas de rhumatismes subaigus ou chroniques de l'enfant observés dans le service du Professeur Maurice KAPLAN à l'hôpital Bretonneau de Paris. Depuis le mois de Juin 1964, quatre enfants dont les âges s'échelonnent de 5 à 17 ans ont été traités.

L'Indométhacine fut utilisée sous la forme de suspension buvable à 10 milligrammes par cuillère à café, donnée en plusieurs prises quotidiennes ( 3 à 4 ) au moment des repas.

La posologie prudente et progressive parvint selon les cas à 1 milligramme /kilo/24 heures et environ 3,5 milligrammes/Kilo/24 heures.

La surveillance clinique quotidienne a permis de juger des effets de la thérapeutique :

- effet antipyrétique en 24 à 48 heures,
- effet antalgique en 48 heures à 7 jours,
- effet anti-inflammatoire de 7 à 15 jours
- action bénéfique sur la mobilisation des articulations, le tout contribuant à l'amélioration des indices systémique et articulaire de LANSBURY.

Il ressort de l'expérimentation de notre service que les effets secondaires constatés chez l'adulte se retrouvent chez l'enfant, mais ils sont modérés et même minimes. En aucun cas, la question d'un arrêt du traitement ne s'est posée. Nous avons trouvé :

- la céphalée 2 cas sur 4 soit 50 % en accord avec SMYTH
- les dysesthésies 2 cas sur 4
- les troubles du sommeil 1 sur 4
- les vomissements 1 sur 4 alors que la fréquence des vomissements est de 10 % pour SMYTH
  15 % pour ROBECCHI,
- rash urticarien 1 sur 4
- et à l'institution du traitement, des traces de sang dans les selles (3 sur 4 ). Mais on connait la difficulté de cet examen nécessitant un régime sans viande, ni poisson, ni oeuf et l'abstention du brossage des dents...

L'Indométhacine, malgré ses quelques effets secondaires, est amenée à prendre une place importante en rhumatologie infantile pour les raisons suivantes :

1 - ses dangers sont moindres que ceux des autres thérapeutiques anti-inflammatoires : en particulier elle ne favorise pas les infections, ne modifie par l'ionogramme plasmatique et n'agit pas sur la formule sanguine.

2 - Elle peut être efficace là où d'autres thérapeutiques sont inefficaces ( observations n° 1 - 3 et 4 )

3 - elle peut permettre le sevrage des corticoïdes et la disparition du syndrome de Cushing thérapeutique.

Cependant l'Indométhacine a une action suspensive et non curative, comme tous les traitements anti-inflammatoires. Une réserve est à faire pour notre observation n° 1 qui n'a pas présenté de rechute après l'arrêt du traitement.

Une cure arrêtée sans phénomène de rebond peut entrainer une rémission de durée variable. Nous manquons de recul pour en juger : notre meilleur cas ( observation n° 1 ) parait guéri depuis mars 1965.

Une deuxième cure par Indométhacine est efficace ( observation n° 4 ).

Le problème de l'indométhacino-résistance et de l'épuisement de l'effet après traitement prolongé peut cependant se poser.

L'association de l'Indométhacine à d'autres médications telles que aspirine, phénylbutazone, antipaludéens de synthèse, et surtout corticoïdes peut alors être envisagée.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Pr. LAMY

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. G. BROUET

Vu et permis d'Imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

# B I B L I O G R A P H I E

(Mise à jour décembre 1965)


1 - BALLABIO C.B., CIRLA E., GIRARDI G., CARUSO I. and COLOMBO B.

Clinical and metabolic effects of indomethacin in the treatment of rheumatic diseases.
Rhumatismo Nov. Dec. 1963, XV, 487-499

2 - BALLABIO C.B., CARUSO I.

The treatment of rheumatoïd arthritis with indomethacin
Rhumatologie Nov. 1964, XVI (9) 431-436

3 - BALLABIO C.B.

Reference du congrès de Milan 8 - 10 sept. 1964, in Garattini (S) and Dukes (MNG) eds. Non steroïdal anti inflammatory drugs
International Congres, séries n° 82, Amsterdam
Excepta Medica Foundation 1964, p.342

4 - BASSIOUNI M.

Clinical trial of indocid
Egyptian Rhumatologist june 1964, I (I),89-93

5 - BAUMGARTNER Ph.

Gazette médicale de France 1964, 71 (24),4243,4254

6 - BENICHOU Ch.

Nouvelle ther. 1965,XVI (4), p.17-18

7 - BENZI G. and FRIGO G.M.

Evaluation of the anti inflammatory activity of some drugs
Il farmaco june 1964, XIX, 280,294

8 - BENZI - FRIGO

Effect of certain factors on the cotton pellet granuloma test
Il farmaco july 1964 XIX, 327,337

9 - BERMAN L.

Rôle of indomethacin in rheumatoid conditions with special reference to patients previously treated with steroïds
Référence du congrès de Milan 8 - 10 sept. 1954, in Garattini (S) and Dukes (MNG) eds. Non steroïdal anti inflammatory drugs international Congrèss series n° 82, Amsterdam. Excepta Medica Foundation 1964, p.383

10 - BILKA P.J., WOLLHEIM F., WILLIAMS R.C. (Jr.)

A new antirheumatic agent

Minnesota med. July 1964, XLVII,777-781

11 - BOARDMAN P.L., HART F.D.

The use of indomethacin in the treatment of rheumatoïd arthritis
Rhumatologie nov. 1964, XVI (9), 425-428

12 - BOLAND E.W.

Non specific anti inflammatory agents
California med. March 1964, C (3), 145-155

13 - BOYLE A.C.

Brit. Med. J. 1965, I (5.443) 1.191.

14 - BUCHMAN E.

Acta rheum. Scand. 1965,XI,40
T.Norsche Laegeforen 1965,85,454

15 - BYWATERS E., HART F.D., BRACKENRIDGE J.D.

Brit. Med. J. 1965,I (5432),433-437

16 - CANUSO I., FORCELLA, MARUZZAN

Rhumatismo Nov. 1964,XVI,393

17 - CASOLO G.

Indomethacin in the treatment of rheumatic diseases
Reference du congrès de Milan 8-10 sept.1964
in Garattini (S), and Dukes (MNG) eds.
Non stéroïdal anti inflammatory drugs
International Congress, series n° 82,Amsterdam
Excepta medica foundation 1964,p.373

18 - CATTOGIO P.M.

Clinical trials with indomethacin
Abstracts of paper presented at the third pan american congress
on Rheumatic diseases. Oct.15-19 1963,Santiago du Chili,p.95-96

19 - CATTOGIO P.M., CENTURION A., ALBERTI H., ROLDAN H., CANEPA L.

Properties, side effets of indomethacin
Arthritis and rheumatism june 1964,VII,300 (in sec. Proc.)

20 - CATTOGIO P.M., CENTURION A., ALBERTI H., ROLDAN H., CANEPPA L.

Rhumatologie nov. 1964, XVI, 441-442

21 - CATTOGIO P.M., CENTURION A., ALBERTI H., ROLDAN H., CANEPA L.

Arthritis and rheumatism 1965, VIII, 436

22 - CLARK G.M.

Indomethacin in rheumatoid arthritis
Arthritis and rheumatism June 1964, VII, 300

23 - COBRA C.J.

Observations on indomethacin, presented at the fifth brazilian congress of rheumatology. Belo Horizonte July 1964

24 - COSTE F., DELBARRE F., BRAUN S., NASTORG G.

Effet de l'Indométhacine dans 96 cas de maladies rhumatismales
Rhumatologie 1964, XVI (9), 415-422

25 - (COSTE), DELBARRE P. et coll.

Semaine des Hôpitaux, 1964, supplément 57, XL, 27

26 - COSTE F., DELBARRE F., CAYLA, BRAUN, NASTORG

Presse Médicale, juin 1965, tome 73 (29), 1673-1678

27 - DATEY K.K., PANDYA V.N.

The value of indomethacin in rheum. arthritis
J. Indian M.A. 1964, feb. 16, 42,(4),166-169

28 - DELBARRE F., KAHAN A., BROUILLET H., de GUERY A., MARTY M.

Minerva Med. 1964, 55, 2.093.

28 bis - DELBARRE F., KATHAN A., BROUILLET H., de GUERY A., MARTY M.

Semaine des Hôpitaux (Sem. Ther.) 1965, oct. 429

29 - DEMARTINI F.E.

Abstracts of communications fifth european congress.
on rheumatic diseases. August 25-28 1963, Stockholm, p.223
et arth. and rheum. oct. 1963,VI, 656

30 - DILSEN (G. et N)

Indomethacin in rheumatoïd diseases
Rhumatologie 1964, XVI, 443-445

31 - DIXON A., WANKA J.

Abstracts of communications fifth european congress on rheumatic diseases, aug. 25-28 1963, Stockholm p.174 et rhumatologie dec. 1964, XVI, (10) 499-502

32 - DRY J.

Progres med. 1965, 93,465

33 - EGELIUS N.

Acta rheum. Scand. 1965, 11,35

34 - FRANÇON F.

Concours médical 20 mars 1965, 87è année (12), 1994-1998

35 - FRANÇON F.

Revue du Praticien 21 nov. 1965, tome XV (30) 3991-3991

36 - FRANÇON F.

Rhumatologie 1965, 17è année, 37

36 bis - FRANÇON F.

Progrès médical 1965, 93 (19), 779-781

37 - FRANKL R., MULLER G.

Treatment of chronic polyarthrite diseases Munchen Med. Wchnschr 1965, (9) 107, 442-444

38 - GALMICHE

Presse médicale 1965, 73 (17) 973-974

39 - GILDER S.S.B.

The fifth european congrs on rheum. diseases Canad. Med. Ass. J. oct. 1963, 89,781-781

40 - GOLDING D.N.

Practitionner, 1965, 195, 340, 341

41 - HARMON R.E., MEISINGER MAP, DAVIS G.E., KUEHL F.A.

The metabolites of indomethacin J. Pharmacol and experien. Therap. feb. 1964, 143 (2),215-220

42 - HART F.D., BOARDMAN P.L.

Brit. Med. J. oct. 19 - 1963, II, 965-970

43 - HART F.D., BOARDMAN P.L.

Practitionner june 1964, 192, 828

44 - HART F.D., BOARDMAN P.L.

Rhumatologie 1964, XVI (9), 425

45 - HART F.D., BOARDMAN P.L.

Med. Hyg. 1964, XXII (638) 358

46 - HART F.D., BOARDMAN P.L.

Dans Garattini (S) and Dukes, International congress series n° 82, Milan 8 - 10 sept. 1964, p.340

47 - HART F.D., BOARDMAN P.L.

Practitionner 1965, 194,560

48 - HART F.D., BOARDMAN P.L.

Brit. Med. J. 1965, I, 433

49 - HART F.D., BOARDMAN P.L.

Brit. Med. J. 1965, II (5468) 1000-1001
II 1281-1284

50 - HOHENSEE F.

Ther. d [illegible] 1965, 104, 343

51 - HOLT L.P.J., HAWKINS C.F.

Brit. Med. J. 1965, I,1354

52 - HUCKER H.B., ZACCHEI A.G., COX S.V.

Studies on the physiological disposition of indemethacin
Fed. Proc. March april 1963, 22,544

53 - ISEMEIN L., ROUBY M., JAUFFRET

Marseille med. 1965, 102, ( 7 et 8) 1

54 - KAHN M.F.

Progres med. 1965, 93, 431

55 - KALLIOMAKI J.L., LAVREN P.A.

Acta rheum scand. 1965, 11, 131-136

56 - KATZ A.M., PEARSON C.M., KENNEDY J.M.

The anti-rheumatic effects of indomethacin
Arthritis and rheumatism june 1963, VI, 281-282

57 - KATZ A.M., PEARSON C.M., KENNEDY J.M.

A clinical trial of indomethacin
Clin. Pharm. and therap. Jan. feb. 1965, VI, 25-30

58 - KELLY M.

Indomethacin, remarkable anti-rheumatic drug
M.J. austral. oct. 3 1964, 51 (2), 541-544
et Lancet 1964, II (7357),474-475

59 - LOVGREN O., ALLANDER E.

Side effects of indomethacin
Brit. Med. J. Jan. 11, 1964, I 5375 (118)
et dans Garattini (S) and Dukes series n° 82, sept. 1964, 361

60 - MARGOLIN S.

Reférence du congrès de Milan 8 - 10 sept. 64
dans Garattini (S) and Dukes (MNG) Non steroïdal inflammatory drugs Intern, Congress. n° 82, 214

61 - MARMONT A.M., ROSSI F., DAMASIO E.

Treatment with indomethacin, reference du congrès de Milan 8 - 10 sept. 1964, dans Garattini (S) and Dukes sept. 1964, n° 82, 363

62 - MESSIAS A., BRITO A., ENDRES M., VIERA H.

The use of indomethacin in rheumatism
O Hospital Decemb. 1964, 66, 1347-1350

63 - MICHOTTE L.J., WANTERS M.

Clinical test of indemethacin
Acta Rheum. Scandinav. 1964, X, 273-280

64 - MICHOTTE L.J., WANTERS M.

Rhumatologie nov. 1964, XVI (9), 447-451

65 - MIEHLKE K.

Clinical study of indomethacin'
Reference de la 4è conférence internationale sur les maladies rhumatismales d'Aix les Bains, 25 - 28 juin 1964

66 - MIEHLKE K.

Current problems on drug therapy of rheumatic disorders
Munchen med. Wchnsch 1965, 107 (1), 38-45

67 - NORCROSS B.M.

Treatment of connective tissue diseases with a new non stéroïdal compound.
Arthritis and rheum. June 1963, VI, 290 (in Soc. Proc.)

68 - PAOLAGGI J.B.

Revue rhum. mal. ostéo. artic. 1964, 31 (12) 775

69 - PAUL W.D., STROTTMAN M.P., ROUTH J.I., MERGNER W.

Studies on indomethacin
Arthr. and rheum. Mars 1963, I, 4
Référence de la 4è conférence internationale sur les maladies rhumatismales Aix les Bains, 25-28 juin 1964

70 - PAUL W.D., STROTTMAN M.P., ROUTH J.I., MERGNER W.

Rhumatologie nov. 1964, XVI (9), 411-413

71 - PERCY J.J., STEPHENSON P., THOMPSON M.

Indomethacin in the treatment of arthritis
Abstracts of communication fifth european congress of rheumatic diseases august 25-28 1963, Stockholm 176-177

72 - PERCY J.J., STEPHENSON P., THOMPSON M.

Ann. Rheum. Dis. May., 1964, 23, 226-231.

73 - PLOTZ C.M.

(The use of indomethacin in rheumatic disease)
Abstracts of communication fifth européen congress of rheum matic diseases.
Aug., 25-28 1953, Stockholm, 178.

74 - RICH (W.G.)

Med. J. Austr. August 1965, I, 603.

75 - ROBECCHI A, MARAZZI G, VIARA M.

(The combination prednisone plus indomethacin in the treatment of rhumatoïd arthritis).
Reumatismo, nov. 1964, XVI, (6), 388, 392 et 429.

76 - ROBINSON HJ, FITZPATRICK F.K., GRAESSLE O.E.

(The action of indomethacin on infection) présenté à the Federation of American Societies for experimental Biology meetings, Atlantic City - New Jersey - April 9-14, 1965.

77 - ROBINSON R.G.

(Indomethacin in rheumatic disease).
Australian M.J. Feb 20 1965, I, 266-269.

78 - ROBINSON R.G.

Fed. Proc. 1965, 24, 673.

79 - ROTHERMICH N.O.

(Clinical experiences)
Arthritis - Rheum. June 1963, VI, 295.

80 - ROTHERMICH

Arthritis and Rheum. June 1964, VII, 340-341 (in Soc. Proc).

81 - ROUTH J.I., PAUL (W.D.), ARRENDODO E, MERGNER W.

(Studies on indomethacin)
présenté à la 4e conférence internationale des maladies rhumatismales. Aix-les-Bains 25-28 juin 1964.

82 - RUBENS - DUVAL A, VILLIAUMEY J.

(premiers résultats de l'emploi de l'indomethacine)
Revue rhumat. mai 1964, 31, (5), 204-209.

83 - SHEN T.Y., WINTER C.A.

(Non steroïd antiinflammatory agents)
J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 488.

84 - SICUTERI F.

Settimana med. marzo 15 1964, 52, V, 229-233.

85 - SICUTERI F.

Settimana med. Aprile 1964, 52, VII, 335-345.

86 - SICUTERI F.

dans Garattini (S) and Dukes series - Sept. 64 n° 82 p 335.

87 - SIM M.F.

(the response of mouse skin to ultra violet irradiation and its modification by drugs), présente au symposium de Milan, 8-10 sept.1964, dans Garattini (S) and Dukes, séries n°

88 - SMYTH C.J., VELAYOS E.E.,AMOROSO C.

A new method of evoluating joint inflammation
Arthritis and rheum. june 1963, VI, 299

89 - SMYTH C.J., VELAYOS E.E., AMOROSO C.

abstracts of communications fifth european congress on rheumatic diseases,
Stockholm, aug. 25,28,1963,p.175-176

90 - SMYTH C.J., VELAYOS E.E., AMOROSO C.

Acta rheumat. Scandinav. 1963, IX, 306,322

91 - SMYTH C.J., VELAYOS E.E., AMOROSO C.

Results in 63 patients,
Arthritis andrheum. June 1964, VII, 345

92 - SMYTH C.J., GODFREY R.

The treatment of rheumatoïd spondylitis with indomethacin
Arthritis and rheum. June 1964, VII, 345 (in Soc. Proc).

93 - SMYTH C.J., GODFREY R.

Arthritis et rheum. oct. 1965, VIII, 921

94 - SMYTH C.J., GODFREY R.

Presse Médicale 1965, 73, (44)

95 - SUNSHINE A., LASKA E., MEISNER M., MORGAN S.

Analgesic studies
Clin. Pharm. and Therap. J. Nov. Dec. 1964, 5. 699,707

96 - SUZMAN MM.

Preliminary report on activity of indomethacin
Rhumatologie nov. 1964, XVI, (9),423-424

97 - THOMPSON M.M.

Rhumatologie nov. 1964, XVI, 439, 440

98 - THOMPSON M.M.

Arizona Med. april 1965, 22, 289

99 - VAISHNAVA H., BANERJEE D., DIXIT N.S., PASSEY N.M., GUPTA S.C.

J.A. Indian physicians 1964, XII, (11),753-759

100 - VECCHIO M., FONTANA A., TAVAZZI L.

Effects of prolonged indomethacin administration on the gastric mucosa of the rat
Roumatismo 1964, XVI, 404 - 410

101 - VIARA M., MARAZZI G.

Rhumatologie 1964, XVI, (9), 429-430

102 - VIGNAU I.A., et coll.

Arthr. and rheum. 1965, 8 (4), 501-510

103 - WANKA J., JONES L., WOOD P.H.N., DIXON A.

A controlled clinical trial
Ann. Rheumat. dis. May. 1964, 23, 218-225

104 - WANKA J., JONES L., WOOD P.H.N., DIXON A.

Ann. Rheumat. Dis. July 1964, 23, 288-294

105 - WARD J.R.

Evaluation of disease activity and response to indomethacin therapy, présenté au Congrès de Milan Sept. 8-10,1964 dans Garattini (S)and Dukes séries n°82, p.353

106 - WIESINGER D.R.

présenté au Symposium de Milan dans Garattini (S) séries n 82, p.221

107 - WIESSENBACH R.

Vie Médicale 1964, 46 (3), 479-482

108 - WHITEHOUSE M.W.

Nature feb. 8 1964, 201, 629-630

109 - WHITEMOUSE M.W.

Brit. Med. J. 1965, II, 421

110 - WINTER C.A., RISLEY E.A., NUSS C.N.

Fed. Proc. 1963, 22, 543

111 - WINTER C.A., RISLEY E.A., NUSS C.N.

J. Pharmacol. Exper. Therap. sept. 1963, 141 (3),369-376

112 - WINTER C.A., RISLEY E.A., NUSS C.N.

Fed. Proc. Mars april 1964, 23, 284

113 - WINTER C.A., RISLEY E.A., NUSS C.N.

Référence du Congrès de Milan 8-10 sept. 1964, dans Garattini (S) and Dukes, international Congrès séries n° 82, Amsterdam Excepta medica foundation 1964, p.190

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V^e -
ODÉ 58-90